ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

NEUNUNDVIERZIGSTER BAND.

MIT 1 TAFEL UND 9 ABBILDUNGEN IM TEXT.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1903.

Inhalt des neunundvierzigsten Bandes.

Erstes Heft

(ausgegeben am 31. December 1902).

Zweites und drittes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 9. April 1903).

Viertes und fünftes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 4. Juni 1903).

Sechstes Heft.

(ausgegeben am 2. Juli 1903).

I.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

171. Weitere Beiträge zur Kenntniss der wirksamen Bestandtheile des Krötenhautdrüsensecretes.

Von

Edwin S. Faust, Privatdocent und I. Assistent des Institutes.

In den Sitzungsberichten der französischen Akademie der Wissenschaften, Bd. CXXXV, No. 1, vom 7. Juli dieses Jahres finden sich zwei Abhandlungen, deren Publication durch die Veröffentlichung meiner Arbeit: „Ueber Bufonin und Bufotalin, die wirksamen Bestandtheile des Krötenhautdrüsensecretes“ veranlasst wurde.

In der ersten der beiden Abhandlungen[1]) geben C. Phisalix und G. Bertrand an, neben dem Bufotalin in dem Hautdrüsensecret von Bufo vulgaris eine in Alkohol lösliche Substanz gefunden zu haben, welcher sie den Namen „Bufoténine“ beilegen. Diese Substanz soll eine lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem ausüben. Ich habe bei meinen diesbezüglichen Untersuchungen keine derartig wirkende Substanz in dem alkoholischen Auszug der Krötenhäute gefunden und ebensowenig war ich im Stande, aus den Krötenhäuten nach der Alkoholextraction durch Behandlung derselben mit Wasser einen derartigen Körper zu gewinnen.

Die genannte Mittheilung von Phisalix und Bertrand hat mich indessen veranlasst, zur Entscheidung der Frage, ob sich in dem Krötenhautdrüsensecret eine auf das Centralnervensystem direct lähmend wirkende Substanz findet, folgende Versuche anzustellen, in welchen ich die Wirkung des in Wasser aufgenommenen Rückstandes eines alkoholischen Auszuges der Krötenhäute mit derjenigen des reinen Bufotalins verglichen habe.

---

1) C. Phisalix et G. Bertrand, Sur les principes actifs du venin de crapaud commun. Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences. Tome CXXXV. Nr 1 (7. Juillet 1902). pp. 46—48.

Das „Bufoténine“ von Phisalix und Bertrand ist nach den Angaben dieser Autoren in Alkohol von 96 Proc. und in Wasser löslich und musste demnach in dem alkoholischen Auszug der Krötenhäute sowie in dem wässrigen Auszug des nach dem Verjagen des Alkohols zurückbleibenden Rückstandes vorhanden sein.

Die von mir zu diesen Versuchen verwendete wässrige Lösung des Alkoholauszugrückstandes habe ich von der Concentration gewählt, dass 0,5 ccm derselben in den Rückenlymphsack injicirt, das Herz einer Temporaria in ca. 10 Minuten zum systolischen Stillstand brachte. Nach meinen früheren Versuchen rufen 0,5 mg Bufotalin bei subcutaner Injection diese Wirkung in der gleichen Zeit am Frosch hervor. Bezüglich der Herzwirkung war also bei meinen Versuchen 0,5 ccm des wässrigen Auszuges gleich 0,5 mg Bufotalin zu setzen. Wäre demnach in dem Alkoholauszug der Krötenhäute neben dem Bufotalin noch eine auf das Centralnervensystem direct lähmend wirkende Substanz vorhanden, so müsste die Lähmung des Versuchsthieres bei Einverleibung des Extractes früher eintreten, als bei der Vergiftung mit der dem alkoholischen Auszug in Bezug auf die Herzwirkung entsprechenden Menge reinen Bufotalins.

Versuch I. Temporaria.

3. h. 49 m. 0,5 ccm des wie oben angegeben dargestellten Extractes subcutan injicirt.

3 h. 58 m. Systolischer Stillstand des Ventrikels.

4 h. 10 m. Das Thier reagirt auf mechanische Reize durch lebhafte Sprünge und Fluchtversuche.

4 h. 20 m. Nach mehrfach applicirten mechanischen Reizen sind jetzt die Hinterextremitäten gelähmt.

4 h. 45 m. Es erfolgen auf Kneipen der Vorderpfoten mit einer Pincette noch Abwehrbewegungen.

5 h. 5 m. Auf mechanischen Reiz erfolgen jetzt nur noch schwache Abwehrbewegungen. Cornealreflex besteht noch.

5 h. 20 m. Cornealreflex erloschen. Lähmung.

Versuch II. Temporaria.

11 h. 33 m. 0,5 ccm Extract subcutan injicirt.

11 h. 44 m. Systolischer Stillstand des Ventrikels.

11 h. 55 m. Das Thier macht spontan Fluchtversuche.

12 h. 07 m. Die Hinterextremitäten des Versuchsthieres sind gelähmt.

12 h. 10 m. Der Frosch kann sich noch aus der Rückenlage emporrichten.

12 h. 53 m. Auf mechanischen Reiz macht das Thier noch Abwehrbewegungen mit den Vorderpfoten.

1 h. 08 m. Das Thier ist vollständig gelähmt.

In diesen Versuchen trat also die vollständige Lähmung der Thiere erst ein, nachdem das Herz seine Schläge bereits 1 Stunde und 22 Minuten resp. 1 Stunde und 14 Minuten lang eingestellt hatte.

Wie gestalten sich nun die Verhältnisse bei Versuchen mit dem reinen Bufotalin? Darüber geben folgende Versuche Aufschluss.

Versuch III. Temporaria.

5 h. 30 m. Injection von 0,5 mg Bufotalin in den Rückenlymphsack.

5 h. $40^1/_2$ m. Der Ventrikel steht in Systole still.

5 h. 53 m. Das Thier macht kräftige Sprünge.

6 h. 03 m. Die Hinterextremitäten reagiren nicht mehr auf mechanische Reize.

6 h. 30 m. Kneipt man die Vorderextremitäten mit einer Pincette, so erfolgen Abwehrbewegungen.

6 h. 50 m. Mechanische Reize bewirken nur noch schwache Abwehrbewegungen mit den Vorderpfoten.

7 h. 05 m. Lähmung des ganzen Thieres. Cornealreflex erloschen.

Versuch IV. Temporaria.

10 h. 20 m. Injection von 0,5 mg Bufotalin in den linken Schenkellymphsack.

10 h. 31 m. Systolischer Stillstand des Ventrikels.

10 h. 41 m. Lebhafte spontane Bewegungen und Fluchtversuche.

10 h. 54 m. Die Hinterextremitäten reagiren nicht mehr auf mechanischen Reiz.

10 h. 58 m. Das Thier kann sich noch aus der Rückenlage in eine normale Stellung aufrichten.

11 h. 45 m. Es erfolgen noch schwache Abwehrbewegungen auf Kneipen der Vorderpfoten.

11 h. 55 m. Der Frosch ist jetzt vollständig gelähmt.

Nach diesen Versuchen besteht also keinerlei Unterschied zwischen der Wirkungsweise des wässrigen Auszuges des Rückstandes eines Alkoholauszuges der Krötenhäute und derjenigen des reinen Bufotalins. Die vollständige Lähmung der Thiere erfolgte in den beiden Versuchen III und IV 1 Stunde und 25 Minuten nach eingetretenem Herzstillstand, also in annähernd derselben Zeit wie nach Einverleibung des Extractes. Daraus muss man schliessen, wie ich das in meiner früheren Abhandlung hervorgehoben habe, dass die Lähmung des Centralnervensystems nur eine Folge der darniederliegenden Circulation ist, wodurch dann eine Abnahme der Functionsfähigkeit des Centralnervensystemes bis zur Lähmung bedingt wird.

Was das von Phisalix und Bertrand zur Darstellung des „Bufoténines“ eingeschlagene Verfahren betrifft, muss ich auf deren

Abhandlung an genanntem Orte verweisen. Ich will hier nur hervorheben, dass diese Autoren das „Bufoténine" nicht isolirt haben, sondern ihre Thierversuche, über welche genauere Angaben fehlen, mit einer Lösung des vermeintlichen „Bufoténines" anstellten. Ihre Resultate würden sich nach den oben angeführten Versuchen sehr gut durch die Annahme erklären lassen, dass die vermeintliche „Bufoténinelösung" noch Bufotalin enthielt.

Phisalix und Bertrand geben an, dass der in dem Hautdrüsensecret der Kröte enthaltene, auf das Herz wirkende Körper, den ich Bufotalin genannt habe, die Zusammensetzung $C_{119}H_{171}O_{25}$ haben soll, und dass derselbe eine neutrale Verbindung darstelle. Die saure Reaction resp. Natur meines Bufotalins soll durch eine Beimengung eines Körpers von sauren Eigenschaften bedingt sein.

Es ist sehr wohl möglich, dass die Substanz, welche Phisalix und Bertrand in Händen gehabt haben, neutral reagirte und dennoch in demselben Sinne pharmakologisch wirksam war, wie das Bufotalin. Ich habe bereits gezeigt [1]), dass das Bufotalin als Säure zur Salzbildung befähigt ist; die Natrium- und Kaliumsalze des Bufotalins sind aber in Alkohol löslich, und wahrscheinlich ist dies auch der Fall bei Verbindungen des Bufotalins mit organischen Basen.

Nach dem von Phisalix und Bertrand eingeschlagenen Verfahren zur Darstellung des Bufotalins, ist es demnach sehr wohl möglich, dass dieselben eine neutral reagirende, pharmakologisch wirksame Verbindung erhalten haben. Die saure Natur des Bufotalins ist damit keineswegs widerlegt. Für den Säurecharakter dieses Körpers spricht dagegen die von mir früher angegebene Thatsache, dass es nicht gelingt, das Bufotalin aus alkalischer Lösung in $CHCl_3$ übergehen zu lassen und dass dasselbe mit Kupfer, Blei, Silber, Baryum und Calcium Salze bildet [2]).

Was die von Phisalix und Bertrand für ihren Körper aufgestellte Formel betrifft, so ist zu betonen, dass dieselbe auf Grund einer Analyse eines einzigen, amorphen Präparates aufgestellt ist. Diese Thatsache im Zusammenhang mit der von diesen Autoren befolgten Darstellungsmethode, muss von vornherein berechtigte Zweifel an der Richtigkeit dieser Formel aufkommen lassen.

Die zweite [3]) der genannten Arbeiten beschäftigt sich mit der Natur des Bufonins. Bertrand erklärt das Bufonin für gewöhn-

1) Vgl. meine frühere Abhandlung S. 307. 2) Ebenda S. 295.

3) Gab. Bertrand, Sur la nature de la Bufonine. Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences. Tome CXXXV. Nr. 1 (7. Juillet 1902). p. 49-51.

liches, linksdrehendes Cholesterin, welches durch ihm hartnäckig anhaftende Verunreinigungen, namentlich Fett, wesentliche Abweichungen in seinem chemischen und physikalischen Verhalten erfahren haben soll.

Es erscheint von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass sich ein so weit verbreiteter Körper wie das Cholesterin in dem Hautsecret der Kröte finde, und ich halte es nicht für ausgeschlossen, dass Bertrand thatsächlich Cholesterin gewonnen hat.!

Dass aber der von mir dargestellte und mit dem Namen Bufonin belegte Körper Cholesterin sein soll, ist aus folgenden Gründen ausgeschlossen.

1. Drei Präparate von verschiedenen Darstellungen gaben constante, sich gleich bleibende Analysenzahlen, welche auf die Formel $C_{34}H_{54}O_2$ stimmen.

2. Das für das Bufonin ermittelte Moleculargewicht beträgt im Mittel 478,5, während Cholesterin 386 oder (mit 1 Mol. H_2O) 404 verlangt. Die Bestimmung des Moleculargewichtes des Bufonins meinerseits hat Bertrand nicht berücksichtigt, in seiner Publication überhaupt nicht erwähnt.

Bei derartig übereinstimmenden Zahlen, wie ich sie bei der Moleculargewichtsbestimmung des Bufonins in zwei Bestimmungen (480 und 477) gefunden habe, kann von einer Beimischung einer fremden Substanz überhaupt nicht die Rede sein.

Auf die wenigen Grade der Differenz der Schmelzpunkte des Cholesterins und des Bufonins will ich kein grosses Gewicht legen, doch ist zu bemerken, dass

3. durch Verunreinigungen oder beigemengte fremde Substanzen im Allgemeinen der Schmelzpunkt eines Körpers erniedrigt wird. Wäre daher Bertrand's Angabe richtig, so müsste ich den Schmelzpunkt des Bufonins unterhalb 148,5 (Schmelzpunkt des Cholesterins) liegend gefunden haben. Ich habe im Gegentheil für das Bufonin den Schmelzpunkt 152° gefunden.

4. Das von mir gefundene Moleculargewicht musste an die Möglichkeit denken lassen, dass in dem Bufonin ein Fettsäureester des Cholesterins vorläge. Ich habe diese Annahme bereits in meiner Abhandlung erwogen und experimentell widerlegt. Das Bufonin erleidet keine Veränderung bei der Behandlung mit alkoholischer Kalilauge.

5. Bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Bufonin entsteht nicht Cholesterylchlorid vom Schmelzpunkt 97°, sondern Bufonylchlorid, vom Schmelzpunkt 103°. Auch hier wäre demnach

die Annahme, dass in dem von mir gewonnenen Chlorderivat ein verunreinigtes Cholesterylchlorid vorläge, auf Grund der sub 3 angeführten Thatsachen hinfällig. Ich habe nunmehr auch das Moleculargewicht dieser Chlorverbindung, die Bufonylchlorid heissen mag, bestimmt. Die Resultate beweisen, dass es sich weder um Cholesterylchlorid (Moleculargewicht 404,5), noch um einen der halbirten Formel $C_{17}H_{26}.OH$ entsprechendes Chlorderivat (Moleculargewicht 255,5) handeln kann.

Auf die Angabe Phisalix' und Bertrand's, dass sie das Bufonin in dem Parotidensecret nicht finden konnten, erwidere ich, dass ich mich überhaupt nicht darüber geäussert habe, aus welchen Drüsen die von mir untersuchten Körper stammen, was schon aus dem Titel meiner Arbeit hervorgeht. Ich habe von den Hautdrüsen im Allgemeinen gesprochen.

6. Schliesslich will ich noch darauf hinweisen, dass Bertrand wohl Cholesterin aus den Krötenhäuten erhalten haben mag, und dass der von mir Bufonin genannte Körper (was ich für sehr wahrscheinlich halte) ein aus dem Cholesterin hervorgegangenes Product darstellt. Ueber die Rolle und die Bedeutung des Bufotalins im Stoffwechsel der Kröte wissen wir nichts. Es mag sich hier um ein zu allen Jahreszeiten in gleicher Menge vorfindendes Stoffwechselproduct handeln. Andererseits scheint es mir nicht ausgeschlossen, dass vielleicht, nachdem ich die Kröten in jedem einzelnen Falle zur bestimmten Zeit, als die Thiere dem Reproductionsgeschäft oblagen, sammeln liess, ein derartig verstärkter Abbau des Cholesterins und consequente Vermehrung des Bufonins bis zum Verschwinden des Cholesterins in den Hautdrüsen um diese Zeit stattgefunden haben mag, so dass kein Cholesterin, sondern nur dessen Derivat, das Bufonin, vorhanden gewesen sein mag. Jedenfalls habe ich auch aus den Häuten von Kröten die im Frühjahr 1902, um die Laichzeit, gefangen waren, kein Cholesterin, sondern nur Bufonin, $C_{34}H_{54}O_2$ isoliren können.

Die klassischen Untersuchungen Miescher's über die zur Laichzeit beim Rheinlachs eintretenden, veränderten Stoffwechselvorgänge dürften die Annahme eines wie oben angedeuteten Sachverhalts begründen.

Strassburg i. E. December 1902.

II.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Militär-medicinischen Academie in St. Petersburg (Direktor: Prof. N. D. Krawkow).

Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf einzellige Organismen.

Von

W. Korentschewsky.

(Mit Tafel I.)

Ueber die Wirkung verschiedener Stoffe auf einzellige Organismen, und theilweise auf Infusorien, liegen bis jetzt fast gar keine systematischen Untersuchungen vor. Das ist um so erstaunlicher, als die vergleichende Erforschungsmethode in der pharmakologischen Wissenschaft schon längst einen hervorragenden und vollständig verdienten Platz einnimmt. A priori ist zu erwarten, dass durch dieselbe viele bisher dunkle Seiten auch der Pharmakologie aufgeklärt werden könnten. Wie weit sich diese Annahme bewahrheitet, kann man aus den von uns auf diesem Gebiete unternommenen Untersuchungen und aus deren Resultaten ersehen.

Die Literatur der von uns behandelten Frage ist nicht reichhaltig. Im Jahre 1867 wurden die ersten pharmakologischen Untersuchungen über die Protisten angestellt. Binz[1]) war es, der seine Experimente an „Paramaecium colpoda" machte und sich zum Ziele derselben nur den Vergleich aller dazumal bekannten Antiseptica betreffs ihrer letalen Dosen gestellt hatte. Am giftigsten erwiesen sich, nach Binz, die Halogene, darnach Sublimat und Chinin.

Ein viel weiteres und nach den Resultaten wichtigeres Thema behandelt die Arbeit von M. Rossbach[2]), welcher dieselbe im Jahre 1872 ausführte. Allein diese Arbeit kann man vom heutigen Standpunkte nicht mehr eine ganz begründete nennen, theilweise

1) Ueber die Wirkung antiseptischer Stoffe auf Infusorien von Pflanzenjauche. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. 20. S. 305.

2) M. Rossbach, Die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen und ihr Verhalten gegen physikalische Agentien und Arzneimittel. Verhandl. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg. 1872. A. N. F.

darum, weil der Autor eine wenig demonstrative und bequeme Infusorienspecies gewählt hatte, theilweise darum, weil im Jahre 1872 die Anatomie und Physiologie der Infusorien nicht annähernd die verhältnissmässige Klarheit, welche dieselben jetzt erreichen, gewonnen hatten, endlich aber auch darum, weil die verschiedenen Reagentien ohne ein bestimmtes pharmakologisches System angewandt und viele von ihnen oberflächlich untersucht worden waren: Deshalb sind vom Autor viele, für einzelne Giftgruppen bezeichnende Erscheinungen nicht bemerkt worden. All' die genannten Gründe lassen die Arbeit von Rossbach als einen werthvollen, aber noch recht unvollkommenen Versuch zur Erklärung dieser Frage betrachten. Seine Untersuchungen unternahm der Autor hauptsächlich an zwei Infusorien „Stylonychia pustulata" und „Euplotes Charon". Die Hauptschlüsse, zu denen er gekommen ist, sind folgende: 1. Die Alkaloide Strychnin, Chinin und Veratrin, sowie das Digitalin und der Wasserstoff rufen eine vollständige Paralyse der contractilen Blase hervor, während die Wimpern danach noch längere Zeit ihre Bewegungen fortsetzen. 2. Concentrirte Flüssigkeiten (NaCl, Zucker) und Säuren haben ein Gerinnen des Protoplasmas der Infusorien zur Folge. Ein Anquellen des Protoplasmas bewirken Sauerstoffabschluss, Alkohol, Alkalien und Alkaloide. 3. Als Ursache der Wirkung der Alkaloide betrachtet der Autor die geschwächte Oxydationsfähigkeit des Protoplasmas.

Im Jahre 1893 erforschten Mosso und Faggioli[1]) die Wirkung von Phenokoll und Chininacetat am „Paramaecium aurel.", indem sie hauptsächlich die Anwendung des ersteren bei Malaria im Auge hatten. Die Wirkung dieser beiden Präparate unterschied sich nur an Stärke und kam besonders im Quellen des Protoplasmas, der Paralyse der pulsirenden Vacuolen und in der Lähmung jeglicher Bewegung zum Ausdruck.

Aus dem Jahre 1896 sind die Untersuchungen von Grethe[2]) zu nennen, in denen er einen Vergleich zwischen den Letaldosen von Chinin und dessen Derivaten macht. Er ist zu folgenden Schlüssen gekommen: erstens, dass im Atomencomplex von Chinin hauptsächlich die Chinolingruppe der wirksame Theil ist; zweitens, dass die Wirkung dieser Gruppe durch die Verbindung mit einer Phenylgruppe, wie z. B. in Phenylchinaldin, wesentlich verstärkt werden kann.

1) Mosso und Faggioli, Ueber die physiol. Wirkung des Phenokoll. Dieses Archiv. XXXII. 402. 1893.

2) Grethe, Ueber die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien. Deutsches Archiv f. klin. Med. LVI. 1896.

Endlich sind im letzten Jahre drei Arbeiten erschienen. Die Versuche von R. Sand[1]), über die Wirkung von Arsenik, Chinin, Eisen und Alkohol haben gezeigt, dass Arsenik und Chinin in schwachen Lösungen (0,00001 Proc.) die Lebensthätigkeit der einzelligen Organismen erhöhen, indem sie eine verstärkte Vermehrung der letzteren hervorrufen. Alkohol und Eisen wirkten nicht auf diese Weise.

Stefanowskaja[2]), welche die Wirkung der anästhesirenden Stoffe auf „Vorticella" studirte, fand, dass unter dem Einflusse derselben das Protoplasma einen bedeutenden Theil seines Wassers verliert, welches sich in Form einzelner Tropfen-Vacuolen im Innern der Zelle ansammelt. Wie weit diese Ansicht richtig ist, werden wir weiterhin an der diese Gifte betreffenden Stelle besprechen.

P. Enriques[3]) endlich hat die sehr interessanten Erscheinungen von Osmose beim Angewöhnen der Infusorien an hypertonische Lösungen untersucht. Nach Enriques kann man an Infusorien, die sich in einer concentrirteren Lösung befinden, als die, in welcher sie gewöhnlich leben, eine momentane Reaction beobachten: Verkleinerung des Umfanges und Zusammenschrumpfen des Protoplasmas, was man durch Wasserverlust in Folge Osmose erklären muss. Einige Zeit darauf kann man eine zweite Reaction bemerken — die Wiederkehr des Protoplasmas zum früheren Zustande. Wenn die sich im Stadium der ersten Reaction befindenden Infusorien in eine stärkere Lösung, in der normale Infusorien umkommen, übertragen werden, so sterben sie früher als die normalen ab. Diejenigen Infusorien aber, welche sich im Stadium der zweiten Reaction befinden, leben viel länger als die normalen. Ueberträgt man jetzt diese Infusorien wieder in ihre normalen Lebensverhältnisse, so kommen sie sehr schnell unter Erscheinungen von Anschwellung und nachfolgendem Zerplatzen des Protoplasmas um.

Ich gehe nun zu meinen Beobachtungen über, für welche ich fast ausschliesslich „Paramaecium caudatum", weiterhin auch „Vorticella microstoma" benutzte, hin und wieder, wenn es besonders interessant erschien, wurden auch die Erscheinungen, welche bei

1) R. Sand, Journal médicale de Bruxelles. 1902. 6.

2) Stefanofskaja, Bericht der Sitzung der Societé de Biologie vom 10. Mai 1902.

3) P. Enriques, Ricerche osmotiche 1. sugli Infusorî, 2. sui Protozoi delle infusioni, 3. sulla Limnaea stagnalis, 4. osmosi ed assorbimento nelle reazioni a soluzioni anisotoniche (Protozoi e Limnaea stagnalis). Rendiconti della R. Acad. dei Lincei. Classe di scienze fisiche, matem. e natur. Vol. XI. sem. 1o. p. 340, 392, 440 e 495. 1902. Centralbl. f. Physiol. Bd. XIV. 301. 1902.

anderen Infusorienspecies zur Beobachtung kommen, berücksichtigt. Von den letzteren sind zu nennen: „Spirostomum ambiguum", „Stylonychia mytilus", „Euplotes Charon", „Paramaecium bursaria".

Zum besseren Verständniss des Folgenden erlaube ich mir in kurzer Fassung die Anatomie und Physiologie von „Paramaecium caudatum" und „Vorticella microstoma" anzuführen.

Paramaecium (s. Fig. 1) erscheint als zarte durchsichtige Infusorie, welche in der Länge 0,1—0,3 mm misst und dem Aussehen nach grob mit einem Pantoffelchen verglichen werden kann. Die Vertiefung im Pantoffelchen heisst „peristomum" (p); der engste Theil des „peristomum" heisst der Mund — „cytostoma" (b), welcher in ein enges Canälchen, den Schlund — „cytopharynx" (f) führt. Am Ende des Schlundes befindet sich eine Nahrungsvacuole (d), wohin die Nahrung (Bakterien, Wasserpflänzchen u. s. w.) durch die Bewegungen der Peristomwimpern und einer besonderen undulirenden Membran, die sich im Cytopharynx befindet, gebracht wird. Nachdem diese Nahrungsvacuole eine gewisse Grösse erreicht hat, löst sie sich vom Schlund ab und vollführt ihren Kreislauf im Körper der Infusorie (d_1, d_2, d_3 u. s. w.), indem die Nahrung allmählich verdaut und aufgesogen wird. An Stelle der abgegangenen Vacuole bildet sich eine neue u. s. w. Das Fortführen des Wassers, nach neueren Untersuchungen auch der löslichen Extractivstoffe, wird mittelst zweier pulsirender Vacuolen (a) bewerkstelligt. Die Flüssigkeit sammelt sich in denselben mittelst 8 Bildungsvacuolen an. Das Pulsiren geschieht rhythmisch, in regelmässigen Zeitzwischenräumen und ist abhängig von der Temperatur, vom Sauerstoffabschluss oder -zufluss und von vielen anderen Einflüssen auf die Infusorie. Besonders wichtig ist die Einwirkung des Sauerstoffs und der Temperatur. Nach Rossbach folgt dem Sauerstoffabschluss eine Quellung des ganzen Körpers, zuerst eine Abnahme an Bewegungsgeschwindigkeit, und endlich eine vollständige Lähmung derselben mit mässig paralytisch erweiterten pulsirenden Vacuolen. Die Einwirkung der Temperatur auf das Pulsiren der Vacuolen kann meinen Untersuchungen zu Folge durch folgende Zahlen ausgedrückt werden: Bei 16° C. zieht sich die pulsirende Vacuole alle 27 Secunden zusammen, bei 20° alle 16 Secunden, bei 21° alle 15, bei 22° alle 14, bei 23° alle 13, bei 24° alle 12, bei 25° alle 11, bei 26° alle 9—10 Secunden. Die ganze Infusorie ist von einer festen hautähnlichen Ektoplasmaschicht bedeckt. Gleich unter dieser Schicht sind besondere, dünne, nadelartige Bildungen — Trichocysten (x) gelegen. Nach den neuesten Beobachtungen erscheinen dieselben einestheils als Angriffsorgane, anderentheils als

Vertheidigungsorgane. Wirkt auf die Infusorie irgend ein reizender Stoff ein, so streckt dieselbe mit grosser Kraft ihre Trichocysten aus. Ausser diesen Bildungsformen müssen wir im Protoplasma noch den „Makronucleus“ (e) und „Mikronucleus“ (i) und die sogenannten Excretkörnchen, welche Stoffwechselproducte darstellen, nennen.

„Vorticella microstoma“ erinnert dem Aussehen nach an eine Tulpe (s. Fig. 11). In ihr finden sich pulsirende Vacuolen (a), ein Kern (e) und Nahrungsvacuolen. Ihr Fuss oder Stiel hat die Eigenschaft, sich zu contrahiren, indem er sich schraubenartig aufwindet (2, 3, 4). Bei der Contraction legt sich ein Schraubengang an den anderen normaler Weise nicht fest an, d. h. man kann den contrahirten Fuss seinem Aussehen nach mit einem Korkenzieher vergleichen (2 und 3). Bei 20—23 ° C. zieht sich der Fuss schnell zusammen, ungefähr in einer Secunde, dagegen wickelt er sich in ca. 4 Secunden los. Um eine Contraction hervorzurufen, wandte ich entweder einen Inductionsstrom des Du-Bois-Reymond'schen Schlittenapparates oder recht starkes Klopfen mit dem Finger an den Rand der feuchten Kammer an.

Die von mir angewandten Untersuchungsmethoden bestanden in Folgendem:

Zwei dünne Glasröhrchen, welche gleichgrosse Tropfen gaben, wurden in der Weise hergestellt, dass eine Glasröhre dünn ausgezogen und in der Mitte durchschnitten wurde. Das eine dieser Tropfenröhrchen diente für die die Infusorien enthaltenden Flüssigkeiten, das andere für die Reagentien, die den letzteren zugesetzt wurden und deren Concentration auf's Genaueste bestimmt war. Nach sorgfältiger Mischung der beiden Flüssigkeiten auf einem Uhrgläschen (manchmal direct auf dem Deckgläschen) mittelst eines Glasstäbchens, wurde ein Tröpfchen der Mischung der Infusoriencultur mit der betreffenden Reagentienflüssigkeit auf ein Deckgläschen gebracht. Darauf drehte man das letztere über der feuchten Kammer um, deren Ränder mit Vaselin bestrichen waren, und stellte das Präparat auf das Mikroskoptischchen. Ich benutzte immer zu gleicher Zeit die feuchten Kammern von Koch und die geräumigen feuchten Kammern von Tischutkin, welche letzteren ihrer Dimensionen und Form wegen sich bei den Untersuchungen als sehr passend und bequem erwiesen haben. Da die Temperatur grossen Einfluss auf die Lebenserscheinungen der Infusorien ausübt, so wurde am Mikroskop immer der Reichert'sche heizbare Objecttisch bei constanten Temperaturen angewandt. Der letztere hält die Temperatur sehr gut auf

constanter Höhe. Das Wasser zur Lösung der Gifte wurde direct aus der Wasserleitung, undestillirt, genommen. Die vergleichende Tabelle der tödtlichen Dosen wurde von mir auf die Weise festgestellt, dass ich die Infusorien immer aus ein und derselben Cultur nahm, und dass alle Untersuchungen in einer Sitzung ausgeführt wurden, da die Virulenz der verschiedenen Culturen oft sehr verschieden ist. Jeder Stoff wurde in Lösungen verschiedener Stärke untersucht. Etwaige Veränderungen wurden nur dann notirt, wenn sie regelmässig beobachtet werden konnten. Um durch Degenerationserscheinungen nicht irre geführt zu werden (denn dieselben entwickeln sich recht oft in alten Culturen), wurden immer Controlpräparate angefertigt, indem denselben, anstatt ein Tropfen des Giftes, ein Tropfen gewöhnlichen, undestillirten Wassers zugesetzt wurde.

Die folgende Tabelle giebt eine Uebersicht über die tödtlichen Gaben verschiedener Stoffe. Als tödtlich wurde die Gabe angenommen, welche die Bewegungen der Infusorien sofort dauernd vernichtete.

		Reagent.		Wasserleitungswasser
1.	Hydrargyrum bichloratum	1	:	50000
2.	Acid. hydrochloricum	1	:	2300
3.	Acid. salicylicum	1	:	1300
4.	Acid. benzoicum	1	:	1200
5.	Natrium causticum	1	:	1000
6.	Natrium chloratum	1	:	20
7.	Natrium salicylicum	1	:	35
8.	Natrium benzoicum	1	:	28
9.	Natrium bromatum	1	:	13
10.	Natrium jodatum	1	:	13
11.	Kalium chloratum	1	:	20
12.	Kalium jodatum	1	:	13
13.	Kalium bromatum	1	:	13
14.	Ammonium bromatum	1	:	13
15.	Coffeinum purum tödtet nach mehreren Secunden; eine momentan tödtende Dose ist nicht gefunden worden	1	:	90
16.	Coffeinum natrio-salicylicum	1	:	40
17.	Coffeinum natrio-benzoicum	1	:	30
18.	Theobrominum natrio-salicylicum	1	:	41
19.	Strychninum nitricum	1	:	1700
20.	Veratrinum muriaticum	1	:	1300
21.	Physostigminum salicylicum	1	:	180
22.	Strophantinum purum (tödtet nach einigen Secunden)	1	:	100
23.	Morphinum muriaticum	1	:	40
24.	Cocainum muriaticum	1	:	40

	Reagent.		Wasserleitungs-wasser
25. Atropinum sulfuricum	1	:	20
26. Antipyrinum	1	:	15
27. Neutralroth	1	:	350

1. Alkalien in grossen Quantitäten bewirken ein momentanes Zerschmelzen des ganzen Protoplasmas. Mittelstarke Lösungen (1 : 3000 — 4000) bringen die Bewegungen zum Stillstand, rufen eine Verflüssigung des Protoplasma hervor, zerstören die Differenzirung desselben, wobei die Trichocysten, die Nahrungs- und pulsirenden Vacuolen u. s. w. verschwinden. Zuletzt geht die Infusorie unter Erscheinungen von Auflösung des Protoplasmas zu Grunde. In grösseren Verdünnungen (1 : 5000—7000) haben die Alkalien eine Quellung und eine Klärung des Protoplasmas zur Folge; die pulsirenden Vacuolen sind Anfangs in ihren Dimensionen normal oder sogar vergrössert (1 ½—2 mal), wobei sie sich in den normalen Zwischenzeiten contrahiren. Späterhin tritt eine Verlangsamung der Pulsationen, eine Erweiterung der pulsirenden Vacuolen bis zur 5—6 maligen normalen Grösse und der Untergang unter den stärksten Erscheinungen des Aufquellens und der Klärung ein. Bei diesen Dosen kann man mit wundervoller Klarheit beobachten, wie im ganzen Protoplasma sich aus sehr kleinen, mit dem Auge bei starker Vergrösserung kaum sichtbaren Flüssigkeitströpfchen, welche zwischen den Protoplasmakörnchen gelegen sind, Anfangs sehr enge Canälchen bilden. Die letzteren fliessen allmählich zusammen; verbinden sich zu grösseren, bis sich endlich die 8 Bildungsvacuolen bilden, die auch normaler Weise zu sehen sind, jetzt aber sehr erweitert erscheinen (siehe Fig. 3). Die Wirkung der Alkalien in sehr verdünnten Lösungen besteht also, wenn man sich so ausdrücken kann, im Durchspülen des Protoplasmas mit Wasser, wobei dessen Lebensfähigkeit durch solche Lösungen, wie es scheint, nicht leidet. Es kommt mehr Wasser ins Protoplasma von Aussen und ebenso viel Flüssigkeit wird mittelst der pulsirenden Vacuolen nach Aussen hin ausgeführt. Es ist interessant hier eine gewisse Analogie im Baue des Gallenausführungssystems der Leberzelle mit dem Ausführungsapparate der Infusorien feststellen zu können. So enthält nach neueren Untersuchungen die Leberzelle eine Vacuole, zu welcher sehr dünne Canälchen, die hauptsächlich um den Kern herum ein sehr dichtes Netz bilden, die Galle zuführen. Aus dieser Vacuole entspringt ein Canälchen, welches mit den intercellulären Gallengängen in Verbindung steht.

2. Säuren (anorganische) rufen in grossen Quantitäten ein Gerinnen des Protoplasmas, in mittleren (1 : 1500—2000) eine Contraction des ganzen Körpers, eine ca. zweimalige Verkleinerung der pulsirenden Vacuolen, Verlangsamung aller Bewegungen nach vorhergegangener geringer Erregung mit nachfolgendem Gerinnen des Protoplasma hervor. Bei kleinen Quantitäten (1 : 2300—2800) von Säuren sind die Erscheinungen fast identisch mit denen, welche unter dem Einfluss von kleinen Alkalienquantitäten hervorgerufen werden. Nur sind alle diese Veränderungen nicht so scharf ausgesprochen und zeichnen sich durch folgende wichtige Besonderheit aus: nämlich in der auf diese Weise gequollenen und durchsichtig gewordenen Infusorie beginnt unvermerkt die Bildung vieler Vacuolen. Die pulsirenden Vacuolen contrahiren sich sehr langsam, indem sie die gleiche Grösse behalten (durch NaHO dagegen vergrössern sie sich), und endlich stirbt die Infusorie unter den Erscheinungen des Gerinnens des Protoplasmas ab.

3. Acidum Salicylicum. Die charakteristischen Erscheinungen, welche bei diesem Gifte beobachtet werden (in Lösung 1 : 1500), bestehen in der Lähmung jeglicher Bewegung, in der Bildung vieler unbedeutender Vacuolen in der ganzen Infusorie, in Klärung, Aufquellen und Schlaffheit des Protoplasmas. Diese Erscheinungen erreichen jedoch keinen höheren Grad (siehe Fig. 4). Einerseits erweist sich die Bildung der Vacuolen als Folge einer mangelhaften Verdauung und Ausnutzung des Inhaltes der Nahrungsvacuolen, indem man bei Infusorien, die in sich Wasserpflänzchen aufgenommen haben (besonders bei Paromaecium bursaria), die ganze Zeit die grüne, unveränderte Farbe der letzteren beobachten kann, während unter normalen Bedingungen dieselben recht schnell in ein Zerfallhäufchen mit verändertem braunem, statt grünem Pigment übergehen. Andererseits ist die Bildung der Vacuolen durch die Lähmung des Contractionsapparates der pulsirenden Vacuolen und durch die Unmöglichkeit, das in das Protoplasma eintretende Wasser auszuführen, bedingt. Die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich nicht oder erweitern sich nur ein wenig paralytisch.

4. Acidum benzoicum. Der Hauptunterschied dieser Säure von der Salicylsäure besteht darin, dass die letztere anfangs einen erregenden Einfluss auf die Infusorien ausübt, jedenfalls keine so schnellen und tiefen Veränderungen in den Lebensverrichtungen derselben verursacht. Die Bildung der Nahrungsvacuolen am Schlunde geht sehr langsam vor sich, was eine bedeutende Vergrösserung der-

selben hervorruft (besonders charakteristisch für die Lösung 1 : 2400). Auf diese Weise kann man nach einiger Zeit im Protoplasma der Infusorien die Bildung grösserer jedoch nicht zahlreicher Vacuolen feststellen. Diese Veränderungen verursacht die Benzoësäure verhältnissmässig später, als eine Lösung von Salicylsäure von entsprechender Stärke. Der Grund der Vacuolenbildung ist derselbe wie bei der Salicylsäure. Bei der letzteren sind die Vacuolen nur viel kleiner, bilden sich aber in grösserer Zahl und leichter. Ausserdem erscheint das Protoplasma selbst mehr verändert und schlaffer. Unter Einwirkung der Benzoësäure, besonders während der ersten Stunden, kann man des öfteren sogar eine Rigidität der Infusorien beobachten, was man nach Salicylsäure niemals wahrnimmt. Die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich nicht.

Bei der Wirkung der Salicylsäure, und in geringerem Maasse auch der Benzoësäure, fällt einem bei der oben beschriebenen Schwächung der Lebensthätigkeit der Infusorien die Lähmung ihres Verdauungsapparates, welche von Anfang der Einwirkung dieser Stoffe an zu beobachten ist, am meisten auf. Die Nahrungsvacuolen verkleinern sich nicht mit der allmählichen Metamorphose der Ausführungsvacuolen, ihr Inhalt wird nicht aufgesaugt und verändert sich nicht. Man erhält den Eindruck, als wirkte die Salicylsäure und in geringerem Maasse auch die Benzoësäure schädlich auf die Fermente der Infusorien ein (angenommen, dass nach Analogie mit den höheren Thieren auch bei den Infusorien sich solche finden). Zu Gunsten einer solchen Erklärung sprechen auch folgende Daten, die wir Wernitz[1]) entnehmen:

Die Wirkung der Gährungsstoffe halten in vitro in wässeriger Lösung auf:

	Salicylsäure	Benzoesäure
Die Wirkung der Diastase	1 : 5100	1 : 1025
» » des Ptyalins	1 : 1250	1 : 2600
» » » Pankreatins . . .	1 : 9000	1 : 2600
» » » Pepsins	1 : 250	1 : 200

Auf diese Weise sprechen auch die physiologischen Thatsachen zu Gunsten unserer Erklärung.

5. Natrium salicylicum, 1 : 100—150. Die Infusorien erscheinen recht bald ausserordentlich schlaff, angequollen und durchscheinend. Man kann die Beobachtung machen, dass bei einigen

1) Citirt nach Lauder Brunton in dessen „Pharmakologie". S. 78.

Infusorien von den Wimpernbewegungen die Protoplasmakörnchen erzittern. Die Infusorien nehmen die wunderlichsten Formen an, verdrehen sich leicht, wickeln sich z. B. um Wasserpflanzen ein paar Mal herum. Das Protoplasma derselben ergiesst sich sozusagen hin und her. Das Pulsiren der Vacuolen ist stark verlangsamt. Die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich manchmal um das Vierfache. Manchmal geht eine Vacuole der Schlaffheit des Protoplasma wegen in die entgegengesetzte Hälfte der Infusorien über, um dort mit der anderen zusammenzufliessen, sodass bei der Infusorie nur eine, höchst langsam pulsirende und um das 4—5fache vergrösserte Vacuole beobachtet werden kann. Mit einem Worte, die Infusorie verliert jegliche normale Lage ihrer Bestandtheile, welche durch eine zufällige ersetzt wird.

6. Natrium benzoicum, 1:100—150. Vor allen Dingen lässt sich noch eine sehr bedeutende, aber nur anfängliche und zeitweilige Erregung feststellen. Darauf, aber viel später und nicht in so hohem Grade wie beim salicylsaurem Natrium, fangen die Infusorien an aufzuquellen und durchscheinend zu werden. Eine Verlangsamung der Pulsationen kann vorkommen, aber nur in geringem Maasse. Eine bedeutendere Erweiterung der pulsirenden Vacuolen war nicht zu bemerken. Die Nahrungsvacuolen am Schlunde, besonders in der Erregungsperiode, vergrössern sich um das 2- und sogar um das 7fache. Im Allgemeinen aber wirkt das benzoësaure Natrium auf alle Lebensverrichtungen der Infusorien viel weniger giftig als das salicylsaure Natrium. — Wenn also mit den Ionen der Salicylsäure oder der Benzoësäure Natriumionen sich verbinden, so beobachtet man die oben beschriebenen Erscheinungen, welche einestheils von den Säureionen und anderentheils von den Natriumionen hervorgerufen werden.

7. Coffeïnum purum. Dessen Wirkung auf „Vorticella“: Erweiterung der pulsirenden Vacuolen bis zu enormen Dimensionen. Die Contractionen des Stieles sind sehr energisch, von langer Dauer, die Periode des Loswickelns um das 4—5fache verlängert. Bei „Paramaecium“ ist anfänglich die Energie aller Bewegungen bedeutend vergrössert. Im Protoplasma sind keine besonderen Veränderungen, ausser einer geringen Quellung in stärkeren Lösungen (1:400—1000) festzustellen. Das Centrum aller Veränderungen bilden die pulsirenden Vacuolen (am charakteristischsten in Lösungen von 1:1400). Das Pulsiren wird in recht kurzer Zeit langsamer, und die pulsirenden Vacuolen beginnen dem Grade der Verlangsamung entsprechend sich zu vergrössern. Anfangs contrahiren sich die

pulsirenden Vacuolen noch stark und energisch, späterhin aber hört ihr Pulsiren allmählich auf. Unterdessen geht die Vergrösserung derselben ihrerseits vorwärts, die Vacuolen erreichen eine solche Grösse, dass sie fast die ganze Infusorie ausfüllen und einander fast berühren (siehe Fig. 5). Endlich findet an einer Berührungsstelle ihre Vereinigung statt. Nach Verbindung der beiden pulsirenden Vacuolen zu einer grossen (siehe Fig. 4) dient die letztere zur fortgesetzten Aufnahme der Flüssigkeit aus dem Protoplasma, sodass nach mehr weniger langer Frist, je nach der Stärke der Lösung, alle Infusorien als regelmässige, runde Kugeln, aus einer Vacuole bestehend und von einer dünnen Schicht Protoplasma umgeben, erscheinen. Eine solche Kugel-Infusorie bewegt sich trotzdem, häufig sogar sehr lebhaft. Die gleichen Veränderungen zeigen „Stylonychia mytilus", „Euplotes Charon". „Stylonychia" und „Euplotes" lassen sich nur durch grosse Härchen, welche an den Kugeln stecken und für die Infusorien charakteristisch sind, unterscheiden, im Uebrigen sind sie den Kugeln des „Paramaecium" vollständig ähnlich (normal sind scharfe Unterschiede vorhanden). Zu alledem muss man noch bemerken, dass im Protoplasma gar keine besonderen Veränderungen, keine Schlaffheit, keine Klärung u.s.w. zu bemerken waren. Die Kugel-Infusorien konnten recht lange leben, sogar stundenlang, ungeachtet solch' grosser Störungen im normalen anatomischen Baue. Coffeïn ist folglich dadurch ausgezeichnet, dass es in schwachen Lösungen alle Bewegungen anregt, welche zwar langsamer, aber energischer werden. Darauf ist besonders seine Eigenschaft zurückzuführen, die Secretionsprocesse im Protoplasma zu erhöhen. Diese Eigenschaft ist am stärksten ausgeprägt zu der Zeit, in welcher das Coffeïn bereits giftig auf die Contractionselemente des Protoplasma einwirkt, welche dabei rigid werden. Seine secernirende Wirkung ist fortgesetzt sehr stark, und die Kugel-Infusorie scheidet aus dem Protoplasma in die enorm vergrösserte Vacuole ebenso regelmässig Flüssigkeit aus wie vor der Einwirkung des Coffeïns. Es ist erstaunlich, wie wenig giftig das Coffeïn ist, obgleich es so grosse anatomische Veränderungen in der Structur der Infusorie hervorruft.

8. Coffeïnum natrio-salicylicum. Bei der Mehrzahl der Infusorien (Lösungen von 1:150—200) ist vor allen Dingen eine sehr starke Quellung, Klärung und Schlaffheit des Protoplasma, sowie eine sehr bedeutende Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen (siehe Fig. 8) zu beobachten. Die Energie aller Bewegungen erscheint sehr gesunken. Man trifft Infusorien mit weniger stark ausgeprägten

Veränderungen im Protoplasma an, und bei solchen konnte man späterhin beständig eine Vereinigung zweier enormen Vacuolen und eine Umgestaltung zu einer Kugel-Infusorie beobachten, Das sind, wie es scheint, diejenigen Infusorien, welche kraft ihrer individuellen Eigenschaften der Wirkung des Coffeïns mehr als derjenigen der Salicylsäure und des Natrons ausgesetzt sind. Folglich verursachen die Ionen des Natriumsalicylats in der Verbindung mit Coffeïn folgende Veränderungen, welche beim reinen Coffeïn nicht vorhanden sind: 1) ein sehr starkes Quellen, Klärung und Schlaffheit des Protoplasmas, im Gegensatz zu der fast vollständigen Erhaltung oder sogar Vergrösserung der Protoplasmaconsistenz beim reinen Coffeïn; 2) bedeutende Energieabnahme und Kraftverminderung aller Bewegungen; 3) keine so bedeutende Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen: Vereinigung der letzteren zu einer allgemeinen Vacuole; die Bildung von Kugel-Infusorien, wie man das bei reinem Coffeïn beobachten kann, ist bei Coffeïnum natrio-salicylicum nicht Regel; 4) die pulsirenden Vacuolen verändern ihre Form im schlaffen Protoplasma (siehe Fig. 9) im Gegensatze zu der, ungeachtet der enormen Dimensionen vollständig regelmässig runden Form nach reinem Coffeïn.

9. Coffeïnum natrio-benzoicum. Vor allem macht sich bei Einwirkung dieser Coffeïnverbindung eine starke Erregung be merkbar. Die Pulsation der Vacuolen ist bei weitem nicht so stark verlangsamt wie nach Coffeïn-Natriumsalicylat. Die Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen erreicht keine enormen Dimensionen. Quellung, Schlaffheit und Klärung des Protoplasmas werden verhältnissmässig in geringem Maasse und erst später beobachtet. Recht oft konnte man eine bedeutende Vergrösserung der Nahrungsvacuolen am Schlunde constatiren (1:150—200).

10. Theobrominum natriosalicylicum. Am bezeichnendsten für dieses Reagens war eine starke Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen bei starker Quellung und Klärung des Protoplasmas. Die Schlaffheit war weniger scharf ausgeprägt. Diese enormen Vacuolen contrahiren sich zwar, aber nur sehr langsam. Merkwürdig ist die Beobachtung, dass in degenerativen Infusorienformen, in deren Protoplasma sich grössere Vacuolen bilden, die letzteren unter dem Einflusse der Theobromins durch kleinere und viel weniger ausgebildete ersetzt werden.

11. Natrium chloratum. Hier ist vor Allem (Lösungen von 1 : 20—200) eine vollständige Umgestaltung des Protoplasmas in eine durchsichtige, glasartige Masse hervorzuheben. Bei voller Form-

erhaltung entsteht, wenigstens in erster Zeit, eine Verflachung der Infusorie und eine Verkleinerung ihrer Dimensionen, so dass dieselbe in dieser Zeit ganz und gar an ein hübsches, goldenes, durchsichtiges Pantoffelchen mit grossen Vertiefungen und schmalen Rändern erinnert. Die Pulsation ist verlangsamt. Die Energie aller Contractionselemente sinkt bedeutend, nach einer vorausgehenden sehr kurzen, ungeregelten Erregung. Die pulsirenden Vacuolen, die in der ersten Zeit sich fast bis zum Schwunde verkleinern, nehmen späterhin wieder ihre normale Form an, ebenso wie auch die Infusorie selbst zu ihrem früheren Zustande zurückkehrt. Diese Vorgänge sind sehr schön in den ausführlichen Untersuchungen von Enriques, welche oben von uns citirt wurden, erklärt worden. In unserem Falle ist natürlich dieselbe Erklärung vollständig anwendbar. Der Untergang der Infusorien geht unter Erscheinungen von Trübung und Gerinnen des Protoplasmas, unter Paralysirung aller Bewegungen vor sich.

12. Kalium chloratum. Nach Chlorkalium können dieselben anatomischen Veränderungen wie nach NaCl verzeichnet werden; nur kann man hier noch eine anhaltende Erregung der Contractionselemente der Infusorien beobachten. Bei vielen Infusorien kann man eine Art „Krämpfe“ feststellen (1 : 50—200), indem an einer oder mehreren Stellen ihres Körpers sich Einschnürungen bilden, oder aber ihr Körper sich unter einem Winkel umlegt, oder nur Einbuchtungen des Protoplasmas an einer Seite entstehen. Diese Erscheinungen werden, unseren Beobachtungen zufolge, durch tetanusartige Contractionen derjenigen Längscontractil-Fibrillen (sog. Myoneme) erklärt, welche sich im „Paramaecium“ unter der Ektoplasmageschicht befinden. Besonders deutlich ist das an „Spirostoma ambiguum“ zu beobachten, dessen langer Körper sich tetanusartig krümmt und an einigen Stellen sich unter einem Winkel in verschiedenen Richtungen biegt oder aber sich manchmal zum Knoten wickelt.

13. Kalium jodatum. In starken Lösungen (1 : 20—70) kommen die Infusorien unter den oben angegebenen, durch Chlorkalium bewirkten Erscheinungen um, die in Wasserverlust des Protoplasma bestehen. Es ist unzweifelhaft, dass bei solchen Lösungen das Jodkalium nach einfachen physikalischen Gesetzen der Osmose wirkt. Bei mittleren Dosen (1 : 50—100) beobachtet man, ausser den angeführten Erscheinungen der osmotischen Wasserverarmung des Protoplasmas, auch die schon bei Chlorkalium beschriebenen Krämpfe. Diese Erscheinungen vergehen nach mehr weniger langer Zeit, die Infusorien nehmen wieder ihre anfänglichen Dimensionen an, ihr Protoplasma wird trübe, quillt ein wenig an, sie verlieren

ihre Form und sterben unter diesen Erscheinungen ab. Schwächere Lösungen von Jodkalium (1 : 110—140) geben folgendes Bild: Körperform normal, ebenso die Bewegungen, die Pulsation der Vacuolen im Allgemeinen nur wenig verlangsamt. Die Verdauungsprocesse in den Nahrungsvacuolen gehen langsamer vor sich, die letzteren sammeln sich in grösserer Zahl als normal an, das Protoplasma selbst erscheint im ersten Stadium ärmer an Wasser. Im Protoplasma lagert sich eine Menge von Excretkörperchen ab. Nach Verlauf einiger Zeit (die im Vergleiche mit Jodnatrium länger ist) fängt die Bildung von Vacuolen in der Infusorie nach vorausgegangener Verlangsamung der Pulsationen an.

14. Natrium jodatum. Die Erscheinungen bei starken und mittleren Lösungen sind dieselben, wie nach Jodkalium mit dem Unterschiede nur, dass hier die „Krämpfe" der Infusorien, ebenso wie die äusserst erregten Bewegungen, die unter der Wirkung des Jodkaliums zu Stande kommen, nicht beobachtet werden. Ebenso unterscheiden sich einigermaassen die Erscheinungen bei recht verdünnten Lösungen (1 : 140—180). Nach einem sehr kurzdauernden und ziemlich indifferenten Stadium beginnt eine plötzliche und starke Abschwächung aller Functionen der Infusorie. Die Bewegungen werden langsamer, unregelmässiger, es treten Erscheinungen der Paralyse, der pulsirenden Vacuolen, Bildung kleiner Vacuolen ein. Die Nahrung in den Nahrungsvacuolen wird nicht verdaut; endlich wird durch abermaligen Zusatz von Jodnatrium ein Aufquellen und eine Trübung des Protoplasmas, eine Verunstaltung der Formen hervorgerufen. Folglich bestehen die Unterschiede zwischen den Wirkungen des Jodkaliums und Jodnatriums darin, dass 1) beim Jodnatrium keine Erregungserscheinungen auftreten, wie nach Jodkalium (Krämpfe Erregung der Bewegungen u. s. w.); 2) dass die pulsirenden Vacuolen stark und unmittelbar nach dem Zusatz von Jodnatrium betroffen werden, während nach Jodkalium die Thätigkeit derselben eine viel längere Zeit eine regelmässige bleibt; 3) dass die Erscheinungen von Formverunstaltung, die von der Quellung, der Schlaffheit und Trübung des Protoplasmas abhängen, bei Jodnatrium sehr scharf und schnell auftreten.

15. Kalium bromatum. 16. Natrium bromatum. 17. Ammonium bromatum.

Bei den Untersuchungen dieser 3 Reagentien, habe ich hinsichtlich der Veränderungen, welche durch dieselben bei den Infusorien hervorgerufen werden, keinen Unterschied, weder qualitativ, noch auch quantitativ, im Vergleich mit denen nach Jodkalium und

Jodnatrium beobachten können. Auch hier müssen wir die Aufmerksamkeit auf den stark erregenden Einfluss (Krämpfe u. s. w.) des Kaliumsalzes und im geringeren Maasse des Ammoniumsalzes, ebenso wie auf die paralysirende und mehr giftige Wirkung des Natriumsalzes richten. Durch letzeres werden die Lebensfunctionen des Protoplasmas schneller und stärker betroffen, als durch Bromkalium und Bromammonium. Wir erklären uns diese Erscheinungen dadurch, dass die Ionen K und NH_4 gleichsam als erregende Antagonisten der paralysirenden Ionen Br und I angesehen werden können.

18. Veratrinum muriaticum. Die Wirkung auf „Vorticella“: sehr starke Vetratrinlösungen (1:1000—1500) rufen den Tod hervor, indem der Stiel von Vorticella nach einigen krampfartigen Contractionen sich zu einer dichten Spirale aufwickelt. In mittelstarken Lösungen (1:1500—2000) contrahiren sich die Stiele sehr energisch; wie lang die letzteren auch seien, bei den Contractionen bilden sie immer eine dichte Spirale, deren jeder Gang fest dem andern anliegt (siehe Fig. 11, 4). Die Periode des Loswickelns dauert 4—7 mal länger. Der Tod tritt bei „Vorticella“ entweder mit einem, eine dichte Spirale bildenden Stiele, oder mit einem ganz geraden und erstarrten ein. Die in ihnen hervorgerufenen Erscheinungen gleichen denjenigen, welche bei der Wirkung dieses Giftes an den Muskelfasern der Wirbelthiere beobachtet werden. Wie bekannt, besteht die Wirkung des Veratrins darin, dass es, ohne die Schnelligkeit der Contraction zu vermindern, die Höhe der Muskelcurve vergrössert, indem es den absteigenden Schenkel der letzteren ungemein stark verlängert. Genau ebenso wirkt es auch auf den Stiel von „Vorticella“.

Die Wirkung auf „Paramaecium“: Alle Contractionselemente der Infusorien gewinnen nach Veratrin eine kolossale Energie und Kraft. Oefters kann man in Lösungen, die den Tod der Paramaecien in Verlauf von 2—12 Stunden (1:2000—2800) verursachen, beobachten, wie dieselben ihre Trichocysten auf das 4—5fache ihrer Körperlänge ausspreizen und darauf sogar ihre Nahrungsvacuolen und andere Protoplasmaeinschlüsse auswerfen. Nicht selten konnte man Infusorien beobachten, die einige Zeit ohne Nahrungs- und Excretvacuolen herumschwammen. Die Contractionen der pulsirenden Vacuolen werden langsamer, sie selbst jedoch vergrössern sich in der ersten Zeit nicht; im Gegentheile, oft verkleinern sie sich bedeutend, als ob sie im Tetanus erstarrten. Das Anfüllen derselben geht langsam und mit Mühe vor sich. In schwachen Lösungen werden Er-

scheinungen noch anderer Art beobachtet, nämlich: das Protoplasma der Infusorien wird heller, quillt an, die pulsirenden Vacuolen, anfangs nicht vergrössert und sich in normalen Zeitzwischenräumen contrahirend, schlagen später langsamer. Kurz vor ihrem Untergang vergrössern sich die Vacuolen um das 4fache und die Infusorien sterben unter Erscheinungen des Protoplasmagerinnens. Auf diese Weise bieten einige Infusorien in schwachen Veratrinlösungen auch solche Veränderungen, welche der Wirkung anorganischer Säuren eigen sind (in unserem Falle HCl).

19. Physostigminum salicylicum. Wirkung auf „Vorticella“: in starken Lösungen entstehen energische tetanusartige Contractionen des Stieles; die Periode der Erschlaffung ist 2—4 Mal länger; jedoch schon nach ca. 5 Minuten kann man durch keinen Reiz die Contractionen hervorrufen. In schwächeren Lösungen (1 : 250—450) erhält man dieselben Erscheinungen, nur hören die Contractionen des Stieles, als Reaction auf äusseren Reiz, ein wenig später auf, indem jener vollständig erstarrt.

Wirkung auf „Paramaecium“: in stärkeren Lösungen (1 : 200 bis 350) kann man die gleichen Krämpfe der Infusorien, wie unter der Einwirkung von Jodkalium, Bromkalium und Chlorkalium beobachten. Wenn die Infusorie aufzuquellen und heller zu werden beginnt — ein bei Salicylphysostigmin recht früh beginnendes Stadium — verschwinden all' diese Erscheinungen. Anfänglich contrahiren sich die pulsirenden, etwas vergrösserten Vacuolen energisch und haben eine regelmässige Form trotz ihrer Vergrösserung; weiterhin, mit Veränderung des Protoplasmas, nehmen die pulsirenden Vacuolen in ihrer Erweiterung einen paralytischen Charakter an. Bei einigen Infusorien, die, wie anzunehmen ist, dem Einflusse der Salicylsäure mehr unterworfen sind, kann man nach Verlauf längerer Zeit, seit Beginn der Wirkung, Erscheinungen constatiren, die der Säure eigen sind, d. h. Vacuolenbildung im schlaffen Protoplasma ohne starke Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen und Untergang der Infusorien in diesem Stadium.

20. Strophantinum. Anfangs bemerkt man, wie in starken (1 : 120—150) so auch in schwächeren Lösungen (1 : 150—500), eine unbedeutende Verkleinerung der pulsirenden Vacuolen, eine sehr rasche und sehr energische Contraction derselben und ein sehr langsames Ineinanderfliessen der Bildungsvacuolen. Die Contraction der letzteren wiederholt sich entweder in normalen Zeitzwischenräumen, oder sie geht 2 mal langsamer vor sich. Das Protoplasma zeigt in dieser Periode, ebenso wie in den nächstfolgenden, keine scharfen

Veränderungen gegenüber der Norm, was an die Cofféinwirkung erinnert. Darauf, nach einiger Zeit, werden die Contractionen langsamer, die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich, indem sie endlich den Querdurchschnitt der Infusorie erreichen; jedoch pulsiren solche Vacuolen trotz ihrer Vergrösserung frequent und energisch, nur die Füllung derselben dauerte längere Zeit. Darin eben besteht der Unterschied der Wirkung des Strophantins von derjenigen des Coffeïns. Späterhin, wenn die Concentration der Lösung stark genug ist, kann man eine Paralyse der pulsirenden Vacuolen beobachten. Bei einigen Infusorien sah ich eine so langsame Pulsation, dass eine Vereinigung zweier pulsirenden Vacuolen zu einer einzigen grossen, wie nach Cofféin, zu Stande kam. Hier ist es am Platze, auf die Analogie der Wirkung des Strophantins auf die rythmischen Contractionen der Vacuolen bei den Infusorien und auf die rythmischen Pulsationen des Herzmuskels bei den Wirbelthieren hingewiesen: wie in diesem, so auch in jenem Falle wird die Systole energischer, dagegen die Periode der Diastole viel andauernder.

2. Strychninum nitricum. Wirkung auf „Vorticella“. Die Reizbarkeit wird erhöht. Um eine Contraction des Stieles zu erzielen, genügten Reize geringerer Stärke. Manchmal contrahirte „Vorticella“ während der ganzen Zeit der Beobachtung fast unaufhörlich und sehr stark ihren Stiel, weil sie beim Ausstrecken desselben jedesmal, z. B. an ein Wasserpflänzchen, anstiess. Normaler Weise habe ich diese Erscheinung nicht constatiren können. Mehrmals gelang es mir bei ganzen Vorticellagruppen im Verlaufe von 12 Minuten ihren Stiel in einer krampfartigen maximalen Contraction zu erhalten, indem ich alle 2 – 3 Secunden mit dem Finger nicht besonders stark an den Rand der feuchten Kammer anschlug. Normaler Weise ist Vorticella nie fähig, eine so lange Contraction des Stieles auszuführen; trotz der stärksten Reize streckt sich der letztere doch gerade. Nach einiger, im Verhältnisse zur Stärke der Lösung stehender Zeit trat eine Paralyse der Stiele ein, bei der die Contractionen auch durch starke Reize nicht hervorgerufen werden konnten. Auch hier kann man auf einige Aehnlichkeit in der Wirkung dieses Giftes auf Wirbelthiere und auf Infusorien hinweisen, nämlich auf die Erhöhung der Reflexreizbarkeit und auf die tetanusartigen Erscheinungen. Wirkung auf „Paramaecium“: Anfangs eine starke Erregung, Energieaufschwung aller Contractionselemente. Der 2—3 maligen Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen bei einigen Infusorien ungeachtet gingen die Contractionen der ersteren in normalen Zeitzwischenräumen vor sich (Lösung 1 : 3500—5000). Darauf tritt eine

eine Paralyse aller Bewegungen, Schlaffheit, geringe Vacuolenbildung und ein Aufquellen des Protoplasmas, sowie eine Erweiterung der pulsirenden Vacuolen bis zur Vereinigung derselben zu einer einzigen grossen ein (siehe Fig. 10). Das war jedoch nur bei „Paramaecium" der Fall; bei „Stylonychia" und „Euplotes" wurde eine so bedeutende Vergrösserung keinmal beobachtet. Dadurch unterscheidet sich Strychnin von Coffeïn. Ausserdem waren beim letzteren, sogar bei recht giftigen Concentrationen, niemals solche Veränderungen des Protoplasmas wie nach Strychnin erkennbar. Hin und wieder wurden Erscheinungen beobachtet, welche der Wirkung schwacher Lösungen anorganischer Säuren eigen sind (Jon der HNO_3).

22. Atropinum sulfuricum. Zuerst beginnt eine geringe Erregung, welcher eine Lähmung der Energie aller Contractionselemente der Infusorien folgt. Ihr Protoplasma wird schlaff, aufgequollen; bei vielen bilden sich grosse Vacuolen; die pulsirenden Vacuolen erweitern sich paralytisch, bei einigen bis zum Betrag des Querdurchmessers der Infusorien, bei anderen entsteht eine Vereinigung der pulsirenden Vacuolen zu einer grossen, schlaffen und formveränderlichen Vacuole (1:350—450). Nach einer solchen Vereinigung gingen die Infusorien schnell zu Grunde. Seltener konnte man Erscheinungen beobachten, die der Wirkung schwacher Lösungen anorganischer Säuren eigen sind (Jon der H_2SO_4).

23. Cocainum muriaticum. In concentrirten Lösungen (1:60—150) gehen die Infusorien bei starker Trübung des Protoplasmas zu Grunde. Bei mittelstarken Concentrationen (1 : 160—220) beobachtet man folgende Erscheinungen: alle Bewegungen werden, langsamer und zeichnen sich durch unregelmässigen Charakter aus, die Pulsation der Vacuolen fängt bald an, sich zu verlangsamen, wonach bei den Infusorien eine Bildung kleiner Vacuolen beginnt; das Protoplasma erscheint gequollen. Noch vor der Vacuolenbildung, die von der Paralysirung der pulsirenden Vacuolen abhängt, macht sich eine an Zahl und Umfang vergrösserte Ansammlung von Nahrungsvacuolen mit unverdautem Inhalte bemerkbar. Die Infusorien sterben nach mehr oder weniger langer Zeit ab, je nach der Concentration, unter Erscheinungen einer Vacuolendegeneration, Quellung, Trübung des Protoplasmas, doch ohne Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen oder mit einer sehr geringen paralytischen Erweiterung derselben. Bei einigen lagert sich eine grosse Excretkörperchenmenge im Protoplasma ab.

24. Morphinum muriaticum. Beim Morphin fällt einem eine Lähmung aller Lebensverrichtungen der Infusorien auf; alle

Bewegungen werden äusserst matt, schwach. Im aufgequollenen und trüben Protoplasma bildet sich eine Menge kleiner Vacuolen (der Grund davon ist anscheinend derselbe wie bei der Salicylsäure, den Jodsalzen, Cocain etc.), die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich nicht, ihr Pulsiren ist äusserst langsam und matt. Von Zeit zu Zeit trifft man Infusorien an, die der Wirkung schwacher Mineralsäurenlösungen entsprechende eigene Veränderungen bieten.

Dr. Stefanowskaja hat bei Untersuchungen der Wirkung anästhesirender Stoffe an Vorticella gefunden, dass unter dem Einfluss derselben das lebende Protoplasma einen bedeutenden Theil seines Wassers verliert, welches sich in Form einzelner Tropfen-Vacuolen ansammelt. Ihre Schlussfolgerung ist unserer Meinnng nach nicht zutreffend. Denn die Bildung kleinster Vacuolen im Protoplasma weist absolut nicht auf Verarmung des Protoplasmas an Wasser, sondern im Gegentheil auf Bereicherung desselben hin. Weshalb sich das Wasser in Vacuolen ansammelt, das wird einem klar, wenn man sich des feinen Baues und der Physiologie des pulsirenden Apparates, den man so deutlich unter der Wirkung von Alkalien beobachten kann, erinnert. In letzterem Falle erscheint bei mittelstarken Vergrösserungen das ganze Protoplasma, wie wir das früher beschrieben haben, aus sehr kleinen Protoplasmakörnchen mit sehr geringen zwischen ihnen gelagerten Flüssigkeitströpfchen bestehend. Diese Tröpfchen sammeln sich in der Richtung der Bildungs- und pulsirenden Vacuolen zu grösseren und immer grösseren an, sodass bei geschwächter Lebensthätigkeit des Protoplasmas die pulsirenden Vacuolen nicht im Stande sind, dank der Contractionskraft des Protoplasmas, die Flüssigkeit vollständig hinaus zu befördern. Das Protoplasma selbst quillt dabei stark an. Hinzuzusetzen ist, dass vor der Bildung der Vacuolen, die von der Paralysirung des pulsirenden Apparates abhängt, das Auftreten von Vacuolen als Folge vermehrter Nahrungsvacuolen mit unverdautem Inhalte beobachtet wird. Auf diese Weise wird unserer Meinung nach eine Vacuolenbildung constatirt, die ohne Zweifel auf einen Mangel an Wasserausscheidung aus dem Protoplasma und zu gleicher Zeit der im Wasser gelösten Producte des Stoffwechsels hinweist.

25. Antipyrinum. In starken Lösungen (1:20—40) gehen die Infusorien unter Erscheinungen von Quellung des Protoplasmas und Austreten durchsichtiger Bläschen zu Grunde. In mittelstarken Dosen (1:70—100) werden zweierlei Veränderungen, den 2 Stadien der Wirkung des Antipyrins entsprechend, beobachtet. Nach einer in-

differenten Periode von kurzer Dauer tritt das erste Wirkungsstadium ein: dasselbe wird dadurch gekennzeichnet, dass das Protoplasma der Infusorien aufquillt, heller wird, die pulsirenden Vacuolen mit ihren Bildungsvacuolen ein sich verzweigendes Netz, ähnlich dem nach Natriumhydroxyd, bilden. Nur ist diese Erscheinung schwächer ausgeprägt, das Protoplasma erreicht hier nicht einen so hohen Quellungsgrad wie nach Natron. Die pulsirenden Vacuolen, welche ein wenig vergrössert erscheinen, contrahiren sich in normalen Zeitzwischenräumen. Es geht sozusagen ein Durchspülen der Infusorien vor sich; überhaupt kann man Antipyrin nach den Veränderungen, die es in diesem Stadium bei den Infusorien hervorruft, zwischen die Alkalien und dem Natriumsalicylat stellen. Danach tritt das zweite Stadium, das Stadium der Vacuolenbildung, im Protoplasma ein. Es prägt und zeichnet sich ebenso aus, wie dasjenige nach Cocain, Morphin u.s.w. Auch hier müssen wir im Protoplasma einiger Infusorien auf das Ansammeln ganzer Krystallmassen hinweisen, die, wie gesagt, für Producte des Stoffwechsels anzusehen sind. Der Untergang der Infusorien geht unter Erscheinungen von Vacuolendegeneration, Quellung nnd Trübung des Protoplasmas und unter Verlust der normalen Form der Infusorien, jedoch ohne Vergrösserung oder nur mit geringer Erweiterung der pulsirenden Vacuolen vor sich.

26. Hydrargyrum bichloratum. Sublimat erweist sich vor allen Dingen als ein sehr giftiger Stoff, dessen letale Dose 1:50000 (siehe die Tabelle der tödtlich wirkenden Dosen) beträgt. Bei weniger concentrirten und giftigen Lösungen wird man besonders davon überrascht, wie tief alle Verrichtungen des Protoplasmas bei den Infusorien betroffen werden. Sogleich nach dem Zuträufeln von Sublimat, sogar in Lösungen von 1:60000, bemerkt man, dass die Bewegungen langsamer und äusserst matt werden; das Protoplasma wird schlaff, quillt an, an einem Ende desselben, wo sich der Schlund befindet, bilden sich in ihm des öfteren Bläschen. Die pulsirenden Vacuolen, manchmal paralysirt, erweitern sich im Maixmum ungefähr 4 mal: ihr Schlagen ist äusserst langsam.

27. Neutralroth. Dieser Farbstoff erweist sich als recht giftig: Seine tödtliche Gabe ist 1:350. In stärkeren Lösungen (1:800—1000) nimmt das Protoplasma sehr rasch eine dunkele carminrothe Färbung an, sodass man den anatomischen Bau der Infusorie nicht mehr unterscheiden kann; das Protoplasma quillt auf, aus demselben treten durchsichtige Bläschen hervor, und unter energischen kreiselartigen Bewegungen gehen die Paramaecien zu Grunde.

Erst die Lösung 1 : 15000 ruft bei den Infusorien gar keine bemerkbare Wirkung hervor. In der feuchten Kammer von Tischutkin lebten sie in meinen Versuchen in diesen Lösungen eine Woche ohne irgend welche augenscheinliche Veränderungen. Das Protoplasma der Infusorien gewinnt dabei eine sehr hübsche, diffuse Rosafärbung; nur die Nahrungsvacuolen nehmen eine himbeerenrothe Färbung an. Die pulsirenden Vacuolen färben sich garnicht. Ausserdem kann man an beiden Polen der Infusorie und an der Stelle des Peristomum eine Ausscheidung kleiner, dunkel himbeerenrother, glänzender Tröpflein bemerken. Diese Erscheinung wurde auch schon von Zoologen beobachtet, doch ist bis jetzt keine Erklärung dafür gefunden worden.

Mit diesem Farbstoff schliessen wir die Reihe derjenigen Stoffe, deren Wirkung auf die Infusorien uns vorläufig zu erforschen gelungen ist. Ich erlaube mir jetzt auf Grund der erhaltenen Thatsachen folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Temperaturerhöhung beschleunigt den Beginn der Protoplasmaveränderungen der Infusorien unter der Wirkung verschiedener Stoffe, Temperaturerniedrigung hält dieselben auf.

2. Damit ein beliebiger Stoff seine für ihn am meisten charakteristische Wirkung entwickeln kann, darf man ihn nicht in sehr grossen Quantitäten anwenden.

3. Von den meisten Stoffen kann man sagen, dass jeder von ihnen in der Anatomie und Physiologie der Infusorien diejenigen charakteristischen Veränderungen hervorruft, welche ihm oder der Gruppe, zu der der angewandte Stoff gehört, mehr oder weniger eigen sind.

4. Bei der Uebersicht der anatomischen und physiologischen Veränderungen im Ausführungsapparate der Infusorien unter Einfluss verschiedener Gifte können wir die letzteren in 2 grosse Gruppen eintheilen. Zur ersten gehören diejenigen Stoffe, welche alle Theile des Ausführungsapparates der Infusorien paralysiren; einestheils verursachen sie Vacuolenbildung, welche von der Paralysirung der pulsirenden Vacuolen abhängig ist, anderentheils rufen sie eine Vacuolenbildung durch Nahrungsvacuolen hervor, indem sie die Verdauungsprocesse, welche mit den Ausführungsprocessen so eng verbunden sind, aufhalten (siehe die Anatomie und Physiologie der Infusorien). Der zweiten Gruppe zählen wir diejenigen Stoffe zu, durch deren Wirkung die Producte des Stoffwechsels, jedenfalls in nicht geringerem Maasse als im normalen Zustande, **aus dem Protoplasma** ausgeschieden werden. Wir unterstreichen — „aus

dem Protoplasma" — weil z. B. beim Coffeïn die in eine enorme Vacuole ausgeschiedenen Producte des Stoffwechsels sich augenscheinlich in der Infusorie befinden, sie sind sozusagen den Säften des Protoplasmas entnommen und können daher keinen verderblichen Einfluss auf die Lebensfunctionen desselben ausüben. Wir gruppiren diese Stoffe folgendermaassen:

I. Gruppe.	II. Gruppe.
Salicylsäure.	Coffeïn.
Natriumsalicylat (in geringerem Maasse).	Coffeïnnatriumsalicylat.
Benzoësäure (im letzten Stadium seiner Wirkung).	Theobrominnatriumsalicylat.
Natriumbenzoat (ebenso).	Strophantin.
Bromsalze.	Strychninnitrat (obengenannte geringe Vacuolenbildung ist bei ihm das Resultat giftiger Einwirkung grosser und mittelgrosser Dosen).
Jodsalze.	Veratrinchlorhydrat.
Morphin.	Physostigminsalicylat (bis zum Beginn der Wirkung der Jonen der Salicylsäure).
Cocain.	
Antipyrin (besonders im zweiten Stadium seiner Wirkung).	

In der Mitte zwischen den Gruppen I und II steht das Atropinsulfat. Unwillkürlich fällt es einem auf, dass unter den Stoffen der I. Gruppe sich diejenigen befinden, welche lähmend, besonders auf das Nervensystem der Wirbelthiere, einwirken. In der II. Gruppe treffen wir dagegen solche Stoffe an, welche auf das Nerven- und Muskelsystem der Wirbelthiere erregend wirken. Diese Thatsache scheint keine zufällige zu sein. Auf Grund ihrer Untersuchungen über die Wirkung der anästhesirenden Stoffe (siehe die Literatur), ist auch Dr. Stefanowskaja zu dem Schlusse gekommen, dass **alle** anästhesirenden Stoffe eine Vacuolenbildung hervorrufen, nur hat sie diese Erscheinung nicht richtig erklärt. Sie betrachtet die Vacuolenbildung als Folge der Wasserverarmung des Protoplasmas. Weiter oben haben wir bei der Untersuchung über die Wirkung des Morphins gezeigt, dass diese Ansicht nicht richtig ist, und dass dagegen bei dem Process der Vacuolenbildung Folgendes zu beachten ist: 1. hängt derselbe mit einer Wasserbereicherung des Protoplasmas zusammen; 2. ist er durch Ansammlung der Producte des Stoffwechsels im Protoplasma bedingt; 3. beansprucht die volle Aufmerksamkeit auch die Vacuolenbildung durch die Nahrungsvacuolen. Diese erscheint immer vor Beginn der Vacuolenbildung durch Paralysirung der pulsirenden Vacuolen, und liefert hiermit den Beweis, dass all' diese Stoffe die Wirkung der Fermente aufheben.

Man kann auf Grund dieser Thatsachen die folgenden, unter a und b angeführten Ansichten aussprechen.

a) Als unumgängliche Bedingung bei der Wirkung der das Muskel- und Nervensystem erregenden Stoffe erscheint eine regelmässige Entfernung der Producte des Stoffwechsels aus dem Protoplasma. Im Falle grosser und folglich paralysirender Dosen der erregenden Stoffe, kann man zu allererst am Ausscheidungsapparate beobachten, dass die Erregungsperiode durch eine Paralysirungsperiode ersetzt worden ist.

b) Bei den lähmend wirkenden Stoffen kann man als Regel eine vollständig mangelhafte fermentative Thätigkeit, ebenso wie eine unvollkommene Ausscheidung des Wassers und der Producte des Stoffwechsels aus dem Protoplasma beobachten (besonders bezeichnend sind die in Massen angesammelten Excretkörnerchen bei einigen paralysirenden Giften).

5. In vielen Fällen sind die von den Giften in den Infusorien verursachten Veränderungen fast gänzlich denjenigen ähnlich, welche durch die Wirkung derselben Stoffe bei den Wirbelthieren hervorgerufen werden (z. B. die Wirkung des Veratrins und Strychnins auf den Stiel von „Vorticella“, die Wirkung des Coffeïns und Theobromins auf die Ausscheidungsthätigkeit der pulsirenden Vacuolen, die Wirkung von Strophantin auf das rhythmische Schlagen derselben u. s. w.).

6. Am wenigsten erklärlich in ihrem ganzen Umfange erscheinen die Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Stoffe, die durch einen besonders auf das Nervensystem paralysirenden Einfluss charakterisirt werden. Das ergiebt sich daraus, dass bei den Infusorien von einem Nervensystem, wie z. B. von einem Muskel-, Ausscheidungs- und Verdauungssysteme, garnicht die Rede sein kann; hier müssen augenscheinlich noch weitere vergleichende Untersuchungen ausgeführt werden.

7. Auf die degenerativen Formen der Infusorien wirken verschiedene Agentien viel stärker und schneller, jedoch der Charakter der Wirkung bleibt für ein und denselben Stoff stets derselbe. Merkwürdig ist z. B. der gewissermaassen heilsame Einfluss des Theobromins auf degenerative, mit Vacuolenbildung behaftete Formen des Paramaecium (s. Untersuchung der Wirkung von Theobrominum natriosalicylicum).

8. Die Wirkung tödtlicher Dosen verschiedener Stoffe besteht, ausgenommen Aetznatron, hauptsächlich im Gerinnen des Protoplasmas der Infusorien. Natron löst momentan das Protoplasma auf.

9. An Infusorien sind die Untersuchungen über die Jonenwirkung der Stoffe am bequemsten auszuführen. Zusammengesetzte Verbindungen zerlegen sich, einige früher, andere später, je nach der Beschaffenheit ihrer chemischen Bindung, in grösserem oder geringerem Maasse im Protoplasma der Infusorien in einzelne, sie zusammensetzende Jonen. Jedes dieser Jonen entwickelt die ihm eigene Wirkung auf die Infusorie, so dass zuletzt die Veränderungen, von den zusammengesetzten Verbindungen hervorgerufen, als Resultante der Einflüsse all' der einzelnen Jonen, die in diese Verbindung eingehen, angesehen werden müssen. Um sich von der Richtigkeit dieses Satzes zu überzeugen, braucht man sich bloss der vom Coffeïnnatriumsalicylat und -benzoat hervorgerufenen Veränderungen und dann der Wirkung jedes einzelnen dieser Stoffe zu erinnern. Ebenso verhält sich der Einfluss der Salicylsäure bei der Wirkung von salicylsaurem Physostigmin, sowie die Wirkung der Säuren in den Alkaloidsalzen, mit welchen sich als ein Jon eine anorganische Säure verbindet.

10. Die gewonnenen Thatsachen können viele pharmakologische Erscheinungen erklären: so z. B. wirken die Jonen der Salicylsäure und in geringerem Maasse der Benzoësäure in den Verbindungen Coffeïnnatriumsalicylat und -benzoat und Theobrominnatriumsalicylat bis zu einem gewissen Grade hemmend, hin und wieder sogar sehr bedeutend auf den erwünschten therapeutischen Effect, der vom reinen Coffeïn und Theobromin zu erwarten ist.

11. Manchmal kann man die Beobachtung machen, dass einige von den Infusorien sich verschieden zu einem oder dem anderen Jon einer zusammengesetzten Verbindung verhalten. Daher werden in denselben diejenigen Veränderungen, welche diesem Jon entsprechen, hauptsächlich zum Vorschein kommen, was an die Erscheinungen der Idiosynkrasie erinnert.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

1. „Paramaecium caudatum". Vergr. 230. Zu äusserst die zilientragende Pellicula, darunter im Corticalplasma die Trichocystenschicht (x). a = pulsirende Vacuole mit seinen Bildungsvacuolen. b = Cystotoma. e = Macronucleus. i = Micronucleus. d = Wasservacuole, die sich eben aus dem durch den Cytopharynx (f) hinein gestrudelten Wasser gebildet hat, und welche ein Häufchen eben hinein gestrudelter Bakterien einschliesst. d_1 d_2 d_3 u. s. w. = Nahrungsvacuolen in Cyclose begriffen. d_7 d_8 = zu Kothvacuolen gewordene Nahrungsvacuolen. d_9 = Excrementballen nahe dem After. p = Peristom. x = Trichocysten.

2. Halbschematische Zeichnung des „Paramaec. caud." Vergr. 120, mit welcher alle übrigen Zeichnungen zu vergleichen sind.

3. „Paramaec. caud." nach der Alkalieinwirkung (NaHO). Vergr. 120.

4. „Paramaec. caud." nach der Salicylsäureeinwirkung. Vergr. 120.

5. „Paramaec. caud." im Anfangsstadium der Einwirkung des Coffeïns (pur.). Vergr. 120.

6. „Paramaec. caud." in dem folgenden Wirkungsstadium des Coffeins, bei welchem zwei pulsirende Vacuolen zu einer (a) zusammengeflossen sind. Vergr. 120.

7. „Paramaec. caud." im letzten Wirkungsstadium des Coffeins: ein Kugelinfusorium mit einer mächtigen runden Vacuole.

8. „Paramaec. caud." nach der Einwirkung von Coffeinum natrio-salicylicum. Vergr. 120. a = puls. Vacuolen. e = aufgequollener Kern.

9. Ebenso. a = sehr schlaffe, seine Form ändernde pulsirende Vacuole. Vergr. 120.

10. „Paramaec. caud." nach der Einwirkung von Strychninum nitricum. Vergr. 120. Das Protoplasma vacuolisirt, die pulsir. Vacuole sehr erweitert.

11. Halbschematische Zeichnung der „Vorticella microstoma". Gruppe von 4 Individuen mit zum Theil entfaltetem, zum Theil zurückgezogenem Peristom (p). Vergr. 180.

a = pulsir. Vacuole. e = Nucleus. 1. „Vortic. micr." im ruhenden Zustande. 2. Der Stiel der „Vort. micr." wenig zusammengezogen. 3. Der Stiel der „Vort. micr." stärker zusammengezogen. 4. Der Stiel der „Vort. micr." in dichten Spiralwindungen zusammengezogen.

III.

Aus der II. medicinischen Klinik in Wien (Hofrath Prof. Neusser) und dem Laboratorium für med. Chemie in Wien (Hofrath Prof. Ludwig).

Ueber milchige, nicht fetthaltige Ergüsse.

Eine klinisch-chemische Studie.

Von

Reg.-Arzt Dr. Richard Bernert,
gew. klinischem Assistenten.

Man war früher gewohnt, jene Ergüsse, die wegen ihres trüben und milchartigen Aussehens schon lange die Aufmerksamkeit der verschiedenen Beobachter erweckt hatten, mit den Bezeichnungen chylös oder chyliform zu belegen und wollte damit andeuten, dass sie mehr minder fetthaltig seien und ihr eigenthümliches Aussehen einer Art Fettemulsion verdanken. Allein schon Quinke hatte aufmerksam gemacht, dass auch Eiweiss, in Form kleinster Körnchen, die gleiche Erscheinung bewirken könne, und trennte hiermit die „albuminösen" Ergüsse von den fetthaltigen. Indess blieb diese Beobachtung recht vereinzelt, weil man auch fernerhin derartige Flüssigkeiten zumeist unter die oben erwähnten 2 Hauptformen subsumirte. Erst in den letzteren Jahren häuften sich, namentlich in der französischen und italienischen Literatur, die Beobachtungen über solche milchartige, nicht fettige Transsudate und trachtete man auch der Frage nach dem eigenthümlichen, die Trübung verursachenden Eiweisskörper und seinen Charaktereigenschaften näherzutreten. Da aber die Befunde in ihren Einzelheiten nicht ganz übereinstimmten und auch die Analysen meist nur einzelne Körper berücksichtigten, so erschien es gerechtfertigt, bei zwei solchen Transsudatflüssigkeiten, die an der hiesigen Klinik zur Beobachtung kamen, eine möglichst alle Bestandtheile umfassende Untersuchung durchzuführen.

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
handen.	—	—	4,825	—	7,842	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Fall I.

J. L., 51 Jahre, Schuster, 4. September 1899 aufgenommen. 1870 Blattern, sonst stets gesund. Seit April 1899 Appetitlosigkeit, Aufstossen ohne Erbrechen, Aufgetriebensein des Abdomens, besonders nach dem Essen, und allmähliche Vergrösserung des Bauchumfanges. Als hervorstechendstes Symptom Kreuzschmerzen, namentlich bei Ruhelage. Ferner bildete sich in der linken Fossa supraclavicularis eine Geschwulst. Im Laufe der nächsten Monate nahm das Abdomen an Umfang immer mehr zu, und an den Extremitäten traten Oedeme auf. In der letzten Zeit gesellten sich hiezu Schlingbeschwerden, und das Gefühl eines Hindernisses beim Hinabschlucken fester und flüssiger Speisen in der Höhe der 2. Rippe, das in wechselnder Intensität noch jetzt besteht. Potus geringen Grades wird zugestanden, Lues negirt.

Stat. praes. Patient ist sehr stark abgemagert. Das Abdomen auffallend vergrössert, stark gespannt, resistent, oberhalb des Nabels eine seichte Furche und deutliche Fluctuation. An den unteren Extremitäten teigiges Oedem.

Im linken Supraclavicularraume sowie zu beiden Seiten des Halses vergrösserte Drüsen von verhältnissmässig weicher Consistenz und nicht mit der Umgebung verwachsen. Zungengrnnd und Follikel nicht verändert. Weitere Drüsenpackete in der Axilla und den Leistenbeugen zu tasten.

Vorne beiderseits heller Lungenschall bis zum 4. Intercostalraume, von da ab Dämpfung. Hinten links vom Angulus scap. an nach abwärts Dämpfung. Im Bereiche derselben bronchiale Athmungsgeräusche mit stellenweiser Bronchophonie. Stimmfremitus daselbst abgeschwächt. Die Probepunction ergiebt eine rein seröse Flüssigkeit. Am Herzen nichts Abnormes.

Das Abdomen stark vergrössert; auf der Bauchhaut deutlich erweiterte Venen sichtbar. Starke Fluctuation. Die Flüssigkeit in der Bauchhöhle ist ziemlich frei beweglich, denn auf Lagewechsel tritt Veränderung des Percussionsschalles ein, die Leber nicht vergrössert, desgleichen auch nicht die Milz. Tumoren nirgends palpabel.

Die am 10. September vorgenommene Punction des Abdomens ergab 7 Liter einer undurchsichtigen, milchartigen Flüssigkeit, die in dünnen Schichten opalisirt. Sie ist geruchlos und reagirt deutlich alkalisch. Nach Zusatz von Kalilauge mit Aether geschüttelt, hellt sie sich auf. Selbst nach mehrtägigem Stehen gerinnt die Flüssigkeit nicht, geht auch nicht in Fäulniss über; dagegen bildet sich an der Oberfläche eine schmale stärker getrübte, rahmartige Schicht.

Die chemische Untersuchung (Dr. Zdarek) ergab für 100 ccm Flüssigkeit:

Specifisches Gewicht	1015
Trockenrückstand	3,483 g
Asche	0,821 g

(bestehend aus Na, K, geringen Mengen von Ca, Mg, Spur Fe, Cl, SO_3, P_2O_5, CO_2)

Gesammteiweiss (durch Coagulation) . 2,492 g
davon Serum Albumin . . . . . . 0,161 g
Serum Globulin . . . . 2,331 g. Albumin zu Globulin wie 1:14,5.

Es fehlen Nucleoalbumine, Nucleoproteide, nennenswerthe Mengen von Mucin, ferner Albumosen und Peptone.

Fett (ätherlösliche Substanzen) . . . 0,0251 g
(daneben geringe Mengen von Seifen)

Zucker weniger als . . . . . . 0,1 g.

Diastatisches Ferment vorhanden, andere Enzyme fehlen.

Harnstoff . . . . 0,2 g.

Mikroskopisch lässt sie erkennen feine Körnchen, detritusartig, in lebhafter Molecularbewegung, lichtbrechend; nur ganz vereinzelt finden sich weisse Blutkörperchen und Endothelien, und zwar einzelne, nicht in grossen Zellverbänden, nur zum Theil im Zustande stärkerer Verfettung. Zellen mit Riesenvacuolen nicht zu sehen.

Blutuntersuchung: Im Nativpräparate spärliche Geldrollenbildung der Erythrocythen, keine Vermehrung der Hämatoblasten, normal entwickeltes Fibrinnetz. Im gefärbten Präparate zeigen die Erythrocythen etwas blasse Tinctionsfähigkeit, keine wesentlichen Formen- und Grössenunterschiede; kernhaltige rothe Blutkörperchen fehlen.

Zahl der Erythrocythen	3,100 000
„ „ weissen Blutkörperchen .	14,200
Hämoglobingehalt	40 Proc. (nach Fleischl)
Färbeindex	0,7
Polynucleäre neutrophile Leukocythen	84,0 Proc.
Grosse mononucläre Leukocythen und Uebergangsf.	7,7 „
Lymphocythen	4,7 „ (!)
Polynucleäre eosinophile Zellen . .	3,0 „
Mastzellen	0,3 „
Myelocythen	0,3 „

Harn: mässig concentrirt, Urobilin vermehrt.

Decursus morbi:

11. September. Rechts hinten unten beginnt der Percussionsschall an Helligkeit abzunehmen. Das Athmungsgeräusch ist daselbst abgeschwächt.

13. September. Die Dämpfung reicht bereits bis gegen den Angulus scapulae. Die Probepunction erweist eine milchig weisse Flüssigkeit von gleichem chemischen und mikroskopischen Verhalten wie die am 10. September aus dem Abdomen erhaltene Flüssigkeit. Eine gleichzeitig vorgenommene Punction der linken Thoraxhälfte ergiebt noch immer ein rein seröses Transsudat.

6. October. Bedeutende Athembeschwerden. Der Puls stark beschleunigt. Das Abdomen wieder stark aufgetrieben.

9. October. Theerähnlicher Stuhl, in welchem Blut nachweisbar ist.

13. October. Dämpfung rechts hinten reicht über den Angulus scapulae, links bis zum Angulus. Daselbst überall abgeschwächtes Athmen, bronchial mit Aegophonin.

14. October. Eine Punction der linken Thoraxhälfte ergiebt eine nunmehr milchgetrübte Flüssigkeit von dem gleichen Verhalten wie die früher beschriebene Ascitesflüssigkeit.

20. October. Punction des Abdomens 9 1/2 Liter einer milchartigen Flüssigkeit mit einem grünlichen Stich.

Unmittelbar nach der Punction der Magen deutlich vorgetrieben. Ueber dem Nabel ein querverlaufender Tumor mit unebener Oberfläche. Milz etwas vergrössert, reicht Fingerbreit unter den Rippenbogen herab.

Die Untersuchung der Mageninhaltes, 1/2 Stunde nach einem aus Knorr'scher Hafermehlsuppe bestehenden Probefrühstücke: Fehlen von Salzsäure und Anwesenheit geringer Mengen Milchsäure.

Mikroskopisch: Milchsäurebacillen; Sarcine und Hefezellen fehlten.

22. October. Ueber dem Abdomen deutliches Reiben. Die bisher normale Temperatur auf 38,6°. An der Hinterseite des rechten Oberschenkels entwickelt sich eine Phlegmone.

23. October. Ueber dem ganzen Abdomen Reiben. Ascites wächst beträchtlich an. Puls klein. Abends Exitus.

Klinische Diagnose: Lymphosarcomatosis glandularum meseraicarum et retroperitonealium. Infiltratio lymphosarcomatosa vasorum intestinorum. Ascites et Hydrothorax bilateralis chylosus. Lymphosarcomata metastatica glandularum colli. Atrophia fusca myocardii.

Aus dem Obductionsbefunde mögen hier nur die wichtigeren Daten angeführt werden:

Die oberflächlichen und tiefen cervicalen Lymphdrüsen bis wallnussgross, scharf abgrenzbar, theils weich, theils etwas derber, auf der Schnittfläche glatt grauweisslich und gut vascularisirt. In der Gegend des Schildknorpels linkerseits eine gelbeitrig infiltrirte Lymphdrüse. In beiden Seitenlappen und im Isthmus der Schilddrüse theils scharf, theils ganz undeutlich begrenzte, derbe, weisslich graue Knoten, deren Centrum mehr gelblich, käsig.

Die vorderen mediastinalen Lymphdrüsen z. Th. mit dem Sternum verwachsen, vergrössert, zum grösseren Theile aber verkäst.

In der rechten Pleurahöhle ungefähr 1 Liter einer trüben, röthlich gelben, von Fibrinflocken spärlich durchsetzten Flüssigkeit, in der linken 1/2 Liter bräunlicher, missfarbiger Flüssigkeit. Rechte Lunge an der Spitze mit dem Thorax verwachsen, sonst lufthaltig. Die Pleura ist glänzend. Linke Lunge im Bereiche des Unterlappens locker mit dem Zwerchfell verwachsen. Die Pleura daselbst aufgelockert.

Herz klein, das Myocard graugelblich morsch, im Herzbeutel ein paar Esslöffel klarer gelber Flüssigkeit.

Im Abdomen 3—4 Liter einer trüben, röthlich gelben, von spärlichen Fibrinflocken durchsetzten Flüssigkeit enthalten.

Reichliche, zarte gelbliche Fibrinmembranen und kleinere und grösssere Hämorrhagien. Das grosse Netz ist etwas geschrumpft und mit dem rechten Leberlappen verwachsen. Leber mit dem Zwerchfell verwachsen, die Lebercapsel von sklerotischem, grauen Bindegewebe verdickt. Läppchenzeichnung der Lebersubstanz undeutlich. Auch die Milz ist mit ihrer Umgebung und der Flexura coli lienalis fest verwachsen und vergrössert. Auf der Schnittfläche verschiedene, nicht scharf begrenzte Tumoren. Die

grösseren derb, von graurother glatter Schnittfläche, die kleineren, mehr peripherwärts gelegenen, theils grauröthlich, theils gelblich weiss, theils fast käsig aussehend. Die Milz ist mit ihrer ganzen Hilusfläche mit dem grössten Theile der Cardia und einem grossen Theile der Curvatura major verwachsen. An dieser Stelle ein rundliches ca. 5 cm im Durchmesser haltendes flaches Geschwür der Schleimhaut mit etwas überhängenden, eingekerbten Rändern; der Grund wird von derbfaserigem, etwas höckerigem Gewebe gebildet, von gleicher Beschaffenheit wie die Tumoren auf der Schnittfläche der Milz. Durch die oben erwähnte Verwachsung der Flexura lienalis coli mit der Milz entsteht daselbst eine leichte Verengerung des Darmrohres, Schleimhaut hier missfärbig und verdünnt.

Die Radix mesenterica geschrumpft, derb, verdickt, von derben tumorähnlichen Massen durchsetzt, welche einzelne kaum abgrenzbare Lymphdrüsen umscheiden. Auch die retroperitonealen Lymphdrüsen alle gleichmässig vergrössert.

Das Peritoneum über den Dünndarmschlingen gleichmässig grau verdickt, wie auch über der Radix mesenterica, woselbst deutlich erweiterte, weisse Lymphgefässe.

Die Nieren etwas vergrössert, die linke ist in das gleiche derbe weissliche Gewebe eingebettet, schlaffer, von graugelber Farbe und etwas verbreiterter Rinde.

An der Cardia des Magens eine wallnussgrosse verkäste Lymphdrüse.

Anatomische Diagnose (Doc. Dr. Albrecht): Lymphosarcomatosis lymphoglandularum ad curvaturam majorem ventriculi et mesocoli tendens in radicem mesenterii et in lienem subsequente ulcere curvaturae majoris ventriculi et stenose levis gradus flexurae lienalis coli pseudoleucaemica; Lymphomata colli axillae utriusque, regionis inguinalis utriusque, mesenterialia, retroperitonealia. Tuberculosis obsoleta lymphoglandularum mediastini anterioris et mesenterii. Peritonitis fibrinosa recens et Peritonitis chronica cum Ascitè chyloso et chylothorace dextro.

Um kurz zu recapituliren, so handelt es sich um einen 51jährigen Mann, bei dem sich unter allgemeinen stomachalen Erscheinungen Drüsenschwellungen am Halse, heftige Kreuzschmerzen und eine starke Flüssigkeitsansammlung im Abdomen entwickelten. Gleichzeitig konnte ein linksseitiger Pleuraerguss nachgewiesen werden, der sich bei der Punction als ein seröses Transsudat manifestirte. Die zu gleicher Zeit vorgenommene Punction des Abdomens ergab aber eine milchig weisse, opalisirende Flüssigkeit, die mit Aether und Kalilauge geschüttelt sich aufhellte, ein ganz ungewöhnliches Verhältniss zwischen Albumin und Globulin (1 : 14,5!) und keinen hochgradigen Fettgehalt ergab, bei deren mikroskopischer Untersuchung feine lichtbrechende Körnchen, zum Theile in Aether löslich, und in lebhafter molekularer Bewegung befindlich, sowie vereinzelte Endothelien mit geringgradiger Verfettung beobachtet wurden. Kurze Zeit nachher hatte sich innerhalb dreier Tage auch ein rechts-

seitiger ziemlich beträchtlicher Pleuraerguss entwickelt, der sich aber als ein milchig weisses Transsudat von gleicher Beschaffenheit wie das der Bauchhöhle erwies, während die gleichzeitig wieder vorgenommene Punction des linken Thoraxraumes noch immer eine klare, seröse Flüssigkeit ergab.

Das subjective Befinden verschlechterte sich unter Zunahme der Dispnoe und Herzschwäche, wie auch der Ascites eine bedeutende Vermehrung genommen hatte. Es wurden neuerlich, ungefähr 1 Monat nach dem ersten Eingriffe, ca. 1/2 l einer milchigen gelblichen Flüssigkeit entfernt, während nunmehr das vorher seröse Transsudat in der linken Pleurahöhle gleichfalls in ein milchiges sich umgewandelt hatte.

Diese Ascitesflüssigkeit wurde, wie in Folgendem ausgeführt wird, einer genauen chemischen Analyse unterzogen; von derjenigen des Pleuraraumes stand für eine solche nichts zur Verfügung. Unmittelbar nach der Punction konnte über dem Nabel ein quer verlaufender Tumor nebst einer vergrösserten Milz nachgewiesen werden. Schon im Laufe der nächsten Tage traten allgemein septische Erscheinungen, Phlegmonen, recente Peritonitis ein, welche zum Tode führten. Die Diagnose war auf lymphosarcomatöse Entartung der Mesenterial- und retroperitonealen Drüsen gestellt worden, ein Befund, der auch bei der Autopsie bestätigt wurde. Es fanden sich die Halsdrüsen, die mediastinalen sowie abdominellen Lymphdrüsen theils geschwellt, theils zu Tumoren verändert, die nach Art von Metastasen theilweise das Gewebe verschiedener Organe wie Milz, Schilddrüse und Magen substituirt hatten. In beiden Pleurahöhlen fanden sich neuerlich Flüssigkeitsansammlungen, von denen die rechterseits noch ihren ursprünglichen Charakter mehr weniger erhalten hatte, während die linksseitige missfarbig, jauchig geworden war. Auch in der Peritonealhöhle liess die Flüssigkeit noch immer ihre ursprüngliche Beschaffenheit erkennen. Daselbst fanden sich Zeichen einer chronischen Entzündung, die zu Perihepatitis, Perisplenitis chronica, sowie zu Verkürzung und Schrumpfung des Mesenteriums geführt hatte; daneben aber bestand auch eine frische exsudative Peritonitis.

Die Veränderungen, die das nunmehrige Aussehen der in den serösen Höhlen befindlichen Flüssigkeiten bot, können wohl nur auf den recenten septischen Process zurückgeführt werden. Die Chylusgefässe des Mesenteriums fanden sich theilweise erweitert und mit einer weissen Flüssigkeit erfüllt.

Betreffs der Cysterna chyli sowie des Ductus thoracicus und

seines Verhaltens sind in dem Sectionsprotocolle leider keinerlei Angaben verzeichnet.

Die durch die Punction des Abdomens am 20. October erhaltene Flüssigkeit war milchig getrübt, von leicht gelbgrüner Farbe und opalisirend. Sie war vollkommen geruchlos und von deutlich alkalischer Reaction. Ihr specifisches Gewicht betrug 1014, ihre Menge 9000 ccm.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes Resultat: Zahlreiche, sehr feine, lichtbrechende Körnchen, die vielfach in lebhafter molekularer Bewegung waren, und mit Osmiumsäure behandelt, sich theilweise schwarz, theilweise nur bräunlich oder gar nicht färbten. Auf Aetherzusatz konnte an einzelnen Stellen ein Zusammenfliessen derselben und die Bildung grösserer Tröpfchen gesehen werden. Neben diesen fanden sich rothe Blutkörperchen, vereinzelte polymorph-kernige und einkernige weisse Blutkörperchen und ausserdem grössere platte Zellen, Endothelien, die meist einzeln lagen, und deren Protoplasma wiederholt grössere, mit Osmium sich schwärzende Granula aufwies, als Zeichen von fettiger Degeneration. Mikroorganismen waren nicht auffindbar.

Chemische Untersuchung.

Bei längerem Stehen bildete sich auf der Oberfläche eine schmale Schichte von mehr dichterer, etwas rahmartiger Consistenz, ohne dass die übrige Flüssigkeit sich dadurch aufgehellt hätte. Eine Sedimentbildung, mit Ausnahme einiger schütterer Coagula von gelber Farbe, erfolgte nicht.

Die Flüssigkeit passirte Filtrirpapier ohne Aenderung ihres Aussehens, wie auch selbst längeres Centrifugiren dieses nicht beeinflusste.

Mit Aether, nach Zusatz von etwas Kalilauge, geschüttelt, hellte sich die Flüssigkeit etwas auf, während der Aether nach dem Verdunsten einen sehr geringen fettigen Rückstand hinterliess. In gleicher Weise verhielt sie sich gegen Benzol oder Pethroläther.

Während, wie gesagt, gewöhnliche Filtration oder Centrifugiren wirkungslos blieben, konnte beim Durchsaugen durch eine Thonzelle ein vollkommen klares Filtrat erhalten werden, wogegen sich auf dem Filter eine gallertige weisse Masse niederschlug. Diese bildete, mit Wasser übergossen, ein milchig-weisse undurchsichtige Flüssigkeit, die sich trotz langen Schüttelns mit Aether, Benzol u. s. w. nicht änderte. Beim Erhitzen derselben erfolgte Gerinnung, ebenso erzielten Ferrocyankalium mit Essigsäure, Salpetersäure, wie auch das Eintragen von Magnesiumsulfat bis zur Sättigung voluminöse Niederschläge, wobei die überstehende Flüssigkeit vollkommen klar wurde. Das gleiche Resultat ergab sich, wenn die trübe Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Ammonsulfatlösung versetzt wurde. Der Niederschlag erwies sich nach dem Veraschen mit Soda und Salpeter als stark phosphorhaltig. Auch das durch die Thonzelle gegangene klare Filtrat, eingedampft und verascht, gab die Probe mit molybdänsaurem Ammon, wenn auch in bedeutend schwächeren Grade.

Wurde die ursprüngliche Flüssigkeit selbst zum Kochen erhitzt oder mit Ferrocyankalium versetzt, so bildete sich gleichfalls eine sehr starke Fällung, wobei das Filtrat von dieser letzteren beinahe klar ablief.

Derselbe Effect wurde erzielt, wenn man ihr eine gleiche Menge Ammonsulfatlösung zusetzte.

Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass trotz Aufbewahrens in nicht sterilen Gefässen eine Zersetzung der Flüssigkeit erst nach tagelangem Stehen eintrat, die sich durch Missfärbigwerden und putriden Geruch documentirte, und wobei die vorher alkalische Reaction in eine sauere umschlug. Nach noch längerem Stehen konnte ein intensiver Schwefelwasserstoffgeruch beobachtet werden.

Harnsäure, Gallenfarbstoffe sowie Gallensäuren konnten nicht nachgewiesen worden.

Quantitative Bestimmung.

1000 Theile Ascitesflüssigkeit enthalten:

Wasser	=	969,74 g
Trockenrückstand	=	30,26 „
Organische Substanz	=	22,44 „
Asche	=	7,82 „
Eiweiss	=	15,17 „
Globulin	=	2,59 „
Albumin	=	12,58 „
(Globulin : Albumin	=	1 : 4,9 „)
Zucker	=	1,68 „
Fett (Aetherextract)	=	3,85 „
Harnstoff	=	2,39 „

Belege:

In einem Porzellantiegel wurden 10,1100 g Flüssigkeit eingedampft zur Trockne und bei 100° bis zum constanten Gewichte = 0,3059 g getrocknet. Der Wasserverlust betrug 9,8041 g. Der Trockenrückstand gab nach anhaltendem Glühen 0,0791 g Asche, somit verblieben 0,2268 g für organische Substanz.

Zur Gesammteiweissbestimmung wurden 50 ccm Flüssigkeit unter Zusatz von Essigsäure erhitzt und der getrocknete Eiweissniederschlag gewogen = 0,7625 g. Verascht gab dieses 0,0040 g Asche; daher aschefreies Eiweiss = 0,7585 g.

Die Bestimmung der Globulinmenge wurde in 50 ccm Flüssigkeit nach Pohl ausgeführt. Dessen Menge 0,1316 g, Aschengehalt 0,0020 g, somit aschefreies Globulin 0,1296 g. Das Albumin wurde durch die Differenz bestimmt.

Die Zuckerbestimmung wurde nach Fehling mit enteiweisster Flüssigkeit vorgenommen. 5 ccm Fehling'scher Lösung (= 0,025 g Zucker) erforderten 14,88 ccm Flüssigkeit.

Der Harnstoff wurde in der enteiweissten Flüssigkeit nach Mörner bestimmt. Für 5 ccm Flüssigkeit wurden von der als Vorlage benutzten N-Schwefelsäure (1 ccm = 0,0147 g N) 0,38 ccm verbraucht = 0,01196 g Harnstoff.

Zur Fettbestimmung (s. später) wurden 2 l Axcitesflüssigkeit verwendet. Sie gaben 7,6980 g Aetherextract.

Fettbestimmung.

2 Liter Ascitesflüssigkeit wurden alsbald mit Seesand vermengt und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Der Trockenrückstand wurde fein zerrieben und im Soxhlet'schen Apparate durch eine Woche mit Aether extrahirt. Beim Verdampfen des Aethers sah man, als die Flüssigkeitsmenge bereits eine geringere war, kleine nadelförmige, z. Th. drüsig angeordnete Krystalle sich abscheiden. Nach dem vollständigen Verdampfen des Aethers wurde das zurückbleibende Fett auf dem Wasserbade zum Schmelzen gebracht und so lange wiederholt trockne Kohlensäure durchgeleitet, bis das Gewicht constant blieb. Es wurden 7,6980 g Aetherextract (Fett) erhalten. Dasselbe bildete bei gewöhnlicher Temperatur eine ziemlich feste, braungelbe Masse, von fettigem Glanze und mehr körnigem Bruche. Sein Erstarrungspunkt lag ungefähr bei 30^0, der Schmelzpunkt bei 38—39^0.

Behufs Durchführung der unten angeführten quantitativen Bestimmungen wurde es, wie üblich, geschmolzen und in der Wärme filtrirt. Hierbei blieb auf dem Filter eine klebrige, braune Masse zurück, die beim Erkalten ein krystallinisches Gefüge annahm. Sie wurde zunächst mit geringen Mengen Aethers, in dem sie sich etwas schwerer löslich erwies als das filtrirte Fett, auf dem Filter gewaschen, sodann sammt dem letzteren in eine verdünnte Sodalösung gebracht und mit Aether geschüttelt. Hierdurch liess sich das noch anhaftende Fett entfernen. Als hierauf die Flüssigkeit mit Schwefelsäure angesäuert wurde, konnte diese Substanz mit Aether ausgezogen werden. Nach dem Verdunsten dieses Lösungsmittels blieb eine bräunliche krystallinische Substanz in einer Menge von 0,0425 g zurück.

Nun war Erben (67) bei seiner Untersuchung des menschlichen Chylusfettes auf eine Substanz gestossen, die in ihrem Verhalten beim Schmelzen des Fettkuchens sowie der verminderten Aetherlöslichkeit der hier in Frage kommenden ähnlich war. Er hatte sie als ein Gemenge von Monoxystearinsäuren erkannt. Es lag daher die Vermuthung nahe, dass auch hier vielleicht etwas derartiges vorliegen könnte. Erben fand einen Schmelzpunkt von 50^0 und ein Molekulargewicht von 316, das dem der Formel entsprechenden 300 sehr nahe kam. Auch die Elementaranalyse gab ihm ein Resultat, das der Monoxystearinsäure entsprach. Schliesslich gelang ihm noch die Darstellung des Stearolactons durch Destillation mit Wasserdampf. Für eine solche genaue Charakterisirung war die vorliegende Quantität eine viel zu geringe. Aussicht für einen Wahrscheinlichkeitsschluss bot nur die Molekulargewichtsbestimmung.

Eine Schmelzpunktbestimmung wurde vorgenommen, indem die Substanz in dem kleinen weithalsigen Kölbchen, in welchem die Bestimmung der Verseifungszahl durchgeführt werden sollte, in einem mit Wasser gefüllten Becherglase bis zum Schmelzen erwärmt wurde. Dies trat ein, als die Temperatur des umgebenden Wassers auf 48—49^0 gestiegen war.

Nach dem Erkalten wurde sodann in gewohnter Weise die Verseifungszahl bestimmt. Es wurden hierfür 6,3 ccm 50/N Kalilauge gebraucht. Diese entsprechen gleich 0,13356 ccm N Kalilauge = 0,007504 g KOH. Die Verseifungszahl = 0,1764 (g KOH) $\mu = \frac{56100}{k} = 318$. Das gefundene Moleculargewicht 318 liegt also sehr nahe dem von Erben für Monoxystearinsäure $C_{18}H_{36}O_3$ angeführten Moleculargewichte 300.

Somit kann auch die vorliegende Verbindung mit ziemlicher Sicherheit als ein Gemenge von Monoxystearinsäuren angesprochen werden. Seine Menge beträgt 0,6 Proc. des gesammten Aetherextractes.

Das filtrirte Fett wurde zur Bestimmung folgender Constanten verwendet:

1. Säurezahl. 1,3134 g Fett verbrauchten 3,4 ccm $^1/_{10}$ N KOH (1 ccm = 1,013 ccm $^1/_{10}$ NKOH). Daher Säurezahl = 14,70.

2. Verseifungszahl. Zu dieser nach Absättigung der freien Säuren neutralen Lösung von 1,3134 g Fett werden 25 ccm alkohol. Kalilauge hinzugefügt (1 ccm = 3,906 $^1/_{10}$ N HCl). Verbraucht wurden 10,29 ccm KOH oder 0,22548 g KOH. Aetherzahl (f. 1 g Fett) = 171,68 mg KOH. Die Verseifungszahl (Aetherzahl + Säurezahl) = 186,38 mg KOH.

3. Reichert-Meissl'sche Zahl zur Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren. Verwendet wurden 3,2789 g Fett. 100 ccm Destillat brauchten zur Neutralisation 1,1 ccm KOH (1 ccm = 1,013 $^1/_{10}$ N KOH). Somit beträgt diese Zahl (auf 5 g Fett bezogen) = 1,70.

Aus den gefundenen Zahlen lassen sich folgende Werthe berechnen für das untersuchte Fett:

Es beträgt der Gehalt an Glycerin:	9,384 Proc.
an Fettsäuren:	96,123 Proc.
an freien Fettsäuren:	8,5186 Proc.

Das mittlere Moleculargewicht der Fettsäuren: 289,33.

Mit der geringen Quantität Fettes, die noch übrig blieb, wurden qualitative Proben auf Cholesterin und Lecithin angestellt. Cholesterin wurde deutlich nachgewiesen in bekannter Weise mit Essigsäureanhydrid und conc. Schwefelsäure. Dagegen fanden sich in der Schmelze mit Soda und Salpeter nur minimalste Mengen von Phosphorsäure als Zeichen quantitativ nicht bestimmbarer Spuren Lecithins.

Aschenanalyse.

Unlösliche Asche in 1000 Theilen Flüssigkeit.

Kieselsäure	= 0,0078
Schwefelsäureanhydrid	= 0,0062
Phosphorsäureanhydrid	= 0,1374
Eisenoxyd	= 0,0028
Calciumoxyd	= 0,0879
Magnesiumoxyd	= 0,0321
	0,2742

Lösliche Asche in 1000 Theilen Flüssigkeit.

Chlor	= 3,736		
Schwefelsäureanhydrid . .	= 0,773	über dem Spiritusbrenner	0,685
Phosphorsäureanhydrid . .	= 0,059		
Kohlensäure	= 0,209		
Calciumoxyd	= 0,017		
Magnesiumoxyd	= 0,005		
Kaliumoxyd	= 0,206		
Natriumoxyd	= 4,048		
	9,053		8,965
resp. die dem Cl entsprechende O-Menge			— 0,843
			8,122

In der Gesammtasche von 1000 Theilen Flüssigkeit sind enthalten:

Chlor	3,736	entsprechen	44,54	für	100 Theile	Asche
Kieselsäure . . .	0,008	„	0,09	„	„	„
Schwefelsäureanhydrid	0,685	„	8,17	„	„	„
Phosphorsäureanhydrid	0,196	„	2,33	„	„	„
Kohlensäure . . .	0,209	„	2,49	„	„	„
Kaliumoxyd . . .	0,206	„	2,45	„	„	„
Natriumoxyd . . .	4,048	„	48,25	„	„	„
Calciumoxyd . . .	0,105	„	1,25	„	„	„
Magnesiumoxyd . .	0,037	„	0,44	„	„	„
Eisenoxyd	0,003	„	0,03	„	„	„
	9,233		110,04			
ab die dem Cl entsprechende Sauerstoffmenge	= 0,843		— 10,04			
	8,390		100,00			

Belege.

50 ccm Ascitesflüssigkeit wurden in einer Platinschale zunächst auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, dann auf einem Gasofen bei kleiner Flamme allmählich verascht und die Kohle wiederholt mit heissem Wasser ausgezogen, um die Procedur zu beschleunigen. Die wässerigen Auszüge werden in einem genau geaichten Kolben auf 500 ccm aufgefüllt, der in Wasser unlösliche Antheil der Asche für sich in Arbeit genommen.

A. Unlöslicher Theil.

Von 500 ccm Flüssigkeit bleiben 0,1343 g unlösliche Asche; zur Analyse verwendet 0,1167 g Asche. Davon sind 0,0034 g SiO_2, die bei der Behandlung der Asche mit HCl ungelöst bleiben. Das Filtrat von dieser wird auf 200 ccm aufgefüllt und in der einen Hälfte davon SO_3 bestimmt, und zwar wurden erhalten $BaSO_4$ = 0,0039 g = 0,00134 g SO_3. Für 0,1343 g Asche = 0,00306 g SO_3.

In der anderen Hälfte wurde nach der Methode von Bunsen zunächst P_2O_5 bestimmt als $Mg_2P_2O_7$ = 0,04679 g. Für 0,1343 g Asche = 0,10769 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,06889 g P_2O_5.

Weiter wurden gefunden für 0,1343 g Asche = 0,00121 g F_2O_3
» 0,1343 g » = 0,04396 g CaO
» 0,1343 g » = 0,0441 g $Mg_2P_2O_7$
= 0,0158 g MgO.

B. Löslicher Antheil.

Die 500 ccm Filtrat wurden in 5 Portionen zu 100 ccm zu folgenden Bestimmungen verwendet:

1. 100 ccm mit $AgNO_3$-Lösung gefällt. Der Niederschlag von AgCl wurde in einem Tiegel geglüht, das Filtrat an einem Platindraht verascht. Es wurden erhalten: ClAg = 1,2549 g
Ag = 0,1926 = » = 0,2559 g
entsprechend 0,3736 g Cl für 100 ccm Flüssigkeit.

2. SO_3 und Alkalien. In 100 ccm wird mit Cl_2Ba die Schwefelsäure ausgefällt als $BaSO_4$ = 0,2255 g = 0,07733 g SO_3.

Im Filtrate von $BaSO_4$ in bekannter Weise zunächst die Gesammtmenge der Chloralkalien bestimmt. Sie beträgt 0,7953. Aus diesen mit Platinchlorid das Kalium gefällt als Kaliumplatinchlorid = 0,1063 g = 0,02064 g K_2O. Na_2O = 0,40481 g.

3. CO_2 Ca, Mg.

100 ccm werden mit Normal-Schwefelsäure titrirt. Es wurden 0,9 ccm N-H_2SO_4 verbraucht (1 ccm H_2SO_4 = 1,054 ccm N-H_2SO_4), was einem Gehalte von 0,02087 g CO_2 entspricht. Darnach wurde mit oxalsaurem Ammonium das Calcium gefällt und nach dem Glühen als CaO gewogen = 0,0017 g. Im Filtrate, nach Entfernung der Ammonsalze durch Glühen, wurde das Magnesium mit phosphorsaurem Natrium gefällt und als pyro-phosphorsaures Magnesium gewogen = 0,0014 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,00050 g MgO.

4. P_2O_5. 100 ccm werden mit etwas HNO_3 eingedampft und sodann mit Magnesiamixtur die Phosphorsäure gefällt. Es wurden gefunden 0,0092 g $Mg_2P_2O_7$ entsprechend 0,00586 g P_2O_5.

Schwefelsäurebestimmung. Da durch den langdauernden Veraschungsprocess über der Gasflamme eine Verunreinigung durch den Schwefelgehalt des Gases erfolgen musste, so wurden 100 ccm Ascitesflüssigkeit in einer Platinschale über einem Spiritusbrenner eingedampft und verascht. In der Asche wurde sodann in herkömmlicher Weise die Schwefelsäure als $BaSO_4$ bestimmt. Für 100 ccm Flüssigkeit = 0,1995 g $BaSO_4$ = 0,06849 g SO_3.

Fall II.

T. A., 38 Jahre, 9. Februar 1900 aufgenommen. Vorher gesund, vor 7 Monaten Fehlgeburt im 7. Monate. Anschliessend waren die Menses, die seit dem 17. Lebensjahre regelmässig eintraten, besonders reichlich, angeblich bis 14 Tage dauernd. Seit December 1899 sistirten dieselben gänzlich. Um diese Zeit stellte sich Erbrechen ein, namentlich des Morgens, leichte Kreuzschmerzen und ein allmähliches Anwachsen des Bauchumfanges. Der bisher gute Appetit begann auch allmählich zu schwinden, Obstipation trat auf und in der Nacht sehr reichlicher Schweissausbruch. Das Abdomen nahm ziemlich rasch an Grösse zu, Oedeme an den Beinen traten auf, das Erbrechen wurde häufiger, anstrengend und schmerzhaft.

Status praesens. Patientin stark abgemagert, die sichtbaren Schleimhäute von sehr blasser Farbe. Die Lungen sowie das Herz bieten einen ziemlich normalen Befund, und über beiden Spitzen hinten verschärftes Athmen. Puls von geringer Spannung (110—120). Das Abdomen stark vorgewölbt und bietet mit Ausnahme der Gegend des Colon transversum und der rechten Lendengegend allenthalben leeren Schall und bei der Palpation deutlichste Fluctuation.

Nach der am 12. Februar vorgenommenen Punction über dem ganzen Abdomen peritoneales Reiben; entsprechend dem Nabel ist ein flacher nach unten convexer, halbmondförmiger Tumor von harter Consistenz nebst verdickten Darmschlingen und Strängen palpabel. Links von dem retrovertirten Uterus ein harter faustgrosser Tumor der linken Adnexe. Auch rechterseits verschiedene harte, knollige Tumormassen, theils in nachweisbarem Zusammenhange mit den Adnexen, theils ohne denselben.

Zahl der rothen Blutkörperchen	3,500000
„ „ weissen „	24,000
Hämoglobingehalt (n. Fleischl.)	75
Färbeindex	0,9

Im Nativpräparate war die Geldrollenbildung der Erythrocythen gut entwickelt, nebst einem vermehrten Fibrinnetz. Auffallende Formen- und Grössenunterschiede der rothen Blutkörperchen waren nicht nachweisbar. Zahlreiche Hämotoblasten und deutliche Leukocythose. Im gefärbten Präparate, das sonst die gleichen Verhältnisse bot, keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Wohl aber eosinophile Zellen.

Der Harn stets mehr weniger concentrirt, sonst normal.

Im Erbrochenen bei wiederholter Untersuchung keine Milchsäure oder Kaufmann'sche Bacillen.

Die am 12. Februar erhaltene Punctionsflüssigkeit, deren genaue Untersuchung weiter unten mitgetheilt wird, war milchigtrübe, von gelblicher Farbe mit einem Stich ins Grüne, und wurde in einer Menge von 10,7 Liter erhalten.

Decursus morbi. 16. Februar. Der Umfang des Abdomens der nach der Punction 80 cm betrug, ist bereits wieder bis 103 cm gewachsen. Oedeme an den Beinen, namentlich links zugenommen.

24. Februar. Bauchumfang 109 cm. Diurese gering. Sonst Status idem.

28. Februar. Patientin klagt über stechende Schmerzen am rechten Rippenbogen. Ueber beiden Lungen ist bronchiales In- und Exspirium hörbar. Linkerseits ist hinten vom Angulus scapulacae Dämpfung. Das Sputum ist wenig, zähe und fibrinös-eitrig. Bei der wieder vorgenommenen Punction entleerten sich 10 Liter einer milchigtrüben gelblichen Flüssigkeit, mit etwas hämorrhargischer Beimischung. Die Reaction war alkalisch. Das spec. Gewicht betrug 1010. Mikroskopisch waren Erythrocythen, vereinzelte Leukocyten und Epithelzellen mit theils körnigem Zerfall zu sehen. Sie war im Ganzen der erst erhaltenen gleich. Nach dem Ablassen der Flüssigkeit liess sich im Epigastrium ein nussgrosser Tumor palpiren, an den sich nach unten kleinere drüsenartige Tumoren anschliessen, bis man unter dem Nabel auf eine querverlaufende halbmondförmige Geschwulst stösst. Die geblähten Darmschlingen zeigen deutliche peristaltische Bewegungen. Peritoneales Reiben zu fühlen. In der

rechten Flankengegend sind grosshöckerige, mehr weiche Tumoren zu tasten.

4. März. Der Bauchumfang hat bereits wieder zugenommen, und lässt sich wieder Fluctuation constatiren.

18. März. Morgens Fieber (38,1). Es besteht wieder starke Spannung im Unterleibe; die Oedeme an den Beinen haben an Intensität zugenommen.

21. März. Noch immer Fieber. Hochgradige Obstipation. Nachdem die Athemnoth und die Spannung des Abdomens sich noch erheblich verstärkt hatten, so wurde eine neuerliche Punction vorgenommen, durch welche $7^1/_2$ Liter einer den früheren gleichen Flüssigkeit (spec. Gew. 1009) entfernt wurden. Darnach etwas Besserung des subjectiven Befindens.

In den nächsten Tagen wiederholt Erbrechen, und Temperatursteigerungen über 38°.

30. März. Exitus.

Aus dem Obductionsbefund wäre anzuführen:

Beide Ovarien sind in etwa eigrosse Cystencomplexe umgewandelt. Am rechten Ovarium ist ausserdem ein solider Antheil von Tumormasse mit abstreifbarem Safte, linkerseits eine feste Gewebsmasse von faseriger Beschaffenheit. Die Innenfläche der cystischen Hohlräume ist an vielen Stellen mit niedrigen papillären Excrescenzen besetzt. An der Aussenfläche der Cysten kleinere und grössere Knötchen von Tumormasse. Das Netz ist dicht von der gleichen Substanz infiltrirt, auf der Serosa des Darmes und des Mesenteriums finden sich zahlreiche beetartige Plaques von Tumormassen. Desgleichen ist die Serosa des Colons infiltrirt, wodurch der Darm zu einem starren Rohre umgewandelt erscheint. Erweiterte oder veränderte Chylusgefässe, sowie Veränderungen im Füllungszustande oder in der Wand des Ductus thoracicus sind nicht nachweisbar. Der Uterus von den Aftermassen umgeben und zum Theile durchsetzt, seine erweiterte Höhle enthält Schleim.

Pathologisch anatomische Diagnose: Carcinoma ovarii auf Basis papillärer Cysten der Ovarien mit ausgedehnter Metastasirung im Peritoneum. Fibrinös eitrige Peritonitis, linksseitiger Hydrothorax mit klarem, serösem Transsudate, linksseitige Pleuritis geringen Grades. Obliteration des rechten Pleuraraumes, Compression der linken Lunge. Frische Trombose der Pfortader. Oedeme der unteren Extremitäten, allgemeine Atrophie. Chronische Cystitis.

Der vorstehende Krankheitsprocess und sein Verlauf lässt sich somit dahin zusammenfassen: Bei einer 38jährigen Frau stellen sich Appetitlosigkeit, Kreuzschmerzen und Vermehrung des Leibumfanges, durch Flüssigkeitsansammlung bedingt, nebst Erbrechen und Oedemen der Beine ein. Bei der nach einer Punction des Abdomens vorgenommenen genauen Exploration lassen sich verschiedene Tumoren, die zumeist mit dem Genitale im Zusammenhange waren, constatiren. Die entleerte Flüssigkeit war milchig getrübt, von gelblicher Farbe und zeigte mikroskopisch, nebst Körnchen in molekularer Bewegung, Blutkörperchen, und einzelne Epithelzellen mit körnigem

Zerfall. Noch zweimal wurden in kürzeren Zwischenräumen annähernd gleiche Mengen einer Flüssigkeit entleert, die stets das gleiche Aussehen und anscheinend die gleiche Beschaffenheit bot. Unter zunehmender Entkräftung trat schliesslich der Tod ein. Die Autopsie bestätigte die klinische Diagnose einer malignen Geschwulst, ausgehend von den Ovarien mit Metastasierung auf dem Peritoneum. Ausserdem fand sich ein linksseitiger Hydrothorax mit klarem serösem Transsudate: Irgendwelche Veränderungen an den Chylusgefässen, betreffs Inhaltes oder Wand, konnten nicht beobachtet werden.

Die durch die Punction am 12. Februar erhaltene Flüssigkeit war milchig-trübe, von gelblicher Farbe mit einem Stich ins Grüne und deutlich opalisirend. Die Reaction war alkalisch. Das specifische Gewicht bei ca. 15° C. betrug 1016. Ihre Gesammtmenge war 11.700 ccm.

Betreffs des mikroskopischen Befundes wäre Folgendes anzuführen: Nebst einzelnen Erythocythen finden sich wenige Leukocythen und Endothelzellen. Diese letzteren liegen theils vereinzelt, theils in kleinen Gruppen, ohne jedoch typische Zellnester zu bilden. In ihrem Protoplasma sieht man feine Körnchen, die sich zum Theil mit Osmiumsäure schwarz färben, und hin und wieder grössere Kügelchen und deutliche Fetttröpfchen. Abgesehen von diesen wohlgeformten Zellelementen sieht man zahlreiche feine, lichtbrechende und zum Theil in lebhafter Bewegung befindliche Körnchen, die sich aber überwiegend mit Osmiumsäure höchstens bräunlich tingiren, nur sehr wenige darunter sind schwarz gefärbt. Krystallähnliche Gebilde oder Mikroorganismen waren nicht zu sehen.

Chemische Untersuchung.

Die milchigtrübe Flüssigkeit klärte sich beim Stehen nicht. Ebensowenig brachte wiederholtes Filtriren durch Filtrirpapier oder Centrifugiren eine Aufhellung. Wurde dieselbe aber durch eine Bucall'sche Zelle gesaugt, so resultirte ein absolut klares, leicht gelblich gefärbtes Filtrat.

Selbst nach langem Stehen konnte eine deutliche Schichtenbildung nicht constatirt werden. Wohl fanden sich am Boden des Gefässes einzelne kleine Coagula von röthlich gelber Farbe, aus einer feinfaserigen Masse mit Leukocythen und rothen Blutkörperchen bestehend, aber eine grössere Fibrinausscheidung wie die Bildung eines Sedimentes unterblieb.

Auf der Oberfläche der Flüssigkeit zeigte sich nur eine wenige Millimeter dicke Schicht von etwas dichterem Gefüge, bestehend aus den feinen Körnchen nebst einigen Leukocythen und Endothelzellen.

Auffallend lange hielt sich auch sie resistent gegen Fäulniss. Erst nach tagelangem Stehen machte sich eine dunklere Verfärbung und putrider Geruch bemerkbar, wobei die anfänglich alkalische Reaction in eine sauere umschlug.

Wurde eine Probe der Flüssigkeit mit Aether, nach Zusatz von Kalilauge, selbst lange Zeit geschüttelt, so trat trotzdem keine, oder nur eine unmerkliche Aufhellung ein. Ebenso wirkungslos blieb das Schütteln

mit Benzol, Petroläther. Chloroform verstärkte eher noch die Trübung.

Wurde mit Essigsäure angesäuert und zum Kochen erhitzt, so trat eine sehr starke Coagulation auf, und die geringe Menge Flüssigkeit, welche von dem einer Gallerte gleichen Coagulum getrennt werden konnte, war sodann beinahe vollkommen klar.

Ein vollkommen klares Filtrat wurde aber erhalten, wenn die Flüssigkeit mit Magnesiumsulfat gesättigt oder mit dem gleichen Volumen einer concentrirten Ammonsulfatlösung versetzt wurde, durch welche beide Reagentien gleichfalls ein reichlicher Niederschlag erzielt wurde.

Zunächst wurde ein Theil der Flüssigkeit (ungefähr 1 Liter) nach dem Vorgange Hammarsten's mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Kochsalzlösung versetzt zur Abscheidung von Fibrinogen. Das Gemisch wurde im Kühlschranke längere Zeit stehen gelassen und sodann, da eine Fällung kaum wahrzunehmen war, centrifugirt und erst hiernach filtrirt. Der sehr geringfügige Niederschlag wurde mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen und darnach in einem Kolben mit Wasser übergossen. Es gelang jedoch nicht, ihn vollkommen zu lösen. Wurde zur Lösung Blutplasma hinzugesetzt, so trat, und zwar erst nach längerem Stehen, eine ganz leichte Trübung auf. Sonach ergiebt sich, dass in dem Transsudate Fibrinogen höchstens in sehr kleinen Mengen vorhanden war.

Zur Gewinnung der übrigen Eiweisskörper wurden 7 Liter ursprünglicher Flüssigkeit mit dem Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt, der entstandene Niederschlag, welcher die Globuline enthielt, absetzen gelassen, und die obenstehende, vollkommen wasserklare, leicht gelb gefärbte Flüssigkeit abgehoben. In diese letztere wurde schliesslich Ammonsulfat in Substanz bis zur Sättigung eingetragen und das Albumin hierdurch ausgefällt. Im Filtrate von diesem letzten Niederschlage konnte weder durch Kochen noch mit Ferrocyankalium eine weitere Eiweissfällung erhalten werden.

A. Albuminfällung.

Der durch Sättigung mit Ammonsulfat erhaltene Niederschlag wurde von der Flüssigkeit durch Filtration getrennt, auf dem Filter mit einer gesättigten Ammonsulfatlösung oft gewaschen, sodann in Wasser gelöst und wieder in gleicher Weise gefällt. Diese Procedur wurde 4 mal wiederholt. Die zuletzt erhaltene Fällung wurde schliesslich unter alkoholfreiem Aether getrocknet. In einer mit dem trocknen Niederschlage hergestellten 5 proc. wässrigen Lösung, welche auch nach dem Dyalisiren vollkommen klar war, wurden nach bekanntem Vorgange die Fällungsgrenzen bestimmt. Die Fällung beginnt als leichte Trübung auf Zusatz von 5,0 ccm ges. Ammonsulfatlösung zu 2 ccm Lösung. Die Albuminlösung giebt alle charakteristischen Eiweissreactionen. Die Coagulationstemperatur, wie üblich bestimmt, liegt bei 76—77° bei mittlerem Salzgehalte und neutraler Reaction; wurde aber etwas Essigsäure hinzugefügt bis zur schwachsauren Reaction, so trat bereits bei 28—30° Gerinnung ein.

B. Globulinfällung.

Die durch Versetzen mit dem gleichen Volumen Ammonsulfatlösung erhaltene Fällung des Globulins wurde gleichfalls wieder in Wasser gelöst und neuerlich gefällt und dieser Vorgang 8 mal wiederholt. Die Lösungen des Niederschlages in Wasser sind nicht klar, sondern milchig-weiss, undurchsichtig, wie die ursprüngliche Flüssigkeit.

Eine Probe der Lösung wurde nach Zusatz von etwas Kalilauge mit Aether geschüttelt, eine zweite mit Benzol und Petroläther, jedoch erfolglos. Es zeigte sich nicht die geringste Spur einer Aufhellung.

Die letzte Fällung des Globulins wurde wie das Albumin unter ca. 1 1/2 Liter alkoholfreiem Aether, der 3 mal gewechselt wurde, vollkommen getrocknet. In diesem Zustande war der Niederschlag (mit Ammonsulfat vermengt), von graugelblicher Farbe und leicht zerreiblich zu einem feinen Pulver.

Von einer Probe des trocknen Niederschlages wurde unter Zusatz von einigen Tropfen kohlensaurer Natronlösung eine 5 proc. Lösung hergestellt, wobei bemerkt sei, dass dies bereits etwas schwer und nicht vollkommen gelang. In dieser milchigen Flüssigkeit konnte natürlich nur die obere Fällungsgrenze bestimmt werden. Sie wurde erhalten auf Zusatz von 3,6 ccm Ammonsulfatlösung zu 2 ccm Lösung.

Der Globulinniederschlag löste sich, frisch gefällt, sehr leicht wieder in Wasser zu einer milchig-weissen Flüssigkeit, die nach genügendem Zusatz von Ammonsulfatlösung oder festem Magnesiumsulfat eine Fällung und ein vollkommen wasserklares Filtrat gab.

Wurde die Globulinlösung einer andauernden Dialyse unterworfen, so fiel ein Niederschlag aus, und die überstehende Flüssigkeit wies eine nur mehr minimale Trübung auf.

In der Globulinlösung, welche durch Zusatz von etwas Alkalicarbonat hergestellt worden war, entstand durch Zusatz von Essigsäure eine ziemlich reichliche Fällung.

Die Coagulationstemperatur einer ziemlich neutralen Lösung wurde bei 73—74 ^{0} gefunden.

Da der Globulinniederschlag, der nach wiederholtem Lösen und Fällen mit Ammonsulfat, beim Veraschen mit kohlensaurem Natrium und Salpeter eine intensive Phosphorsäurereaction bot, während in dem klaren Filtrate keine Spur von Phosphorsäure nachgewiesen werden konnte, so wurde eben die etwas umständliche Art des Trocknens unter alkoholfreiem Aether vorgenommen. Es wurde hierbei darauf geachtet, dass der Niederschlag sehr oft umgerührt wurde, sowie, dass reichliche Aetherquantitäten verwendet wurden. Die Procedur des Trocknens dauerte 3 Wochen. Der abgegossene Aether wurde abdestillirt, der äusserst geringe Rückstand mit Natron und Salpeter verascht und die Schmelze mit molybdänsaurem Ammon auf Phosphorsäure geprüft. Es konnte jedoch keine Phosphorsäure nachgewiesen werden.

Dagegen liess sich in dem trocknen Globulin nach dem Veraschen reichlich Phosphorsäure nachweisen.

Nunmehr wurde ein Theil desselben fein verrieben durch zwei Wochen hindurch mit Aether in Soxhlet's Extractionsapparate extrahirt.

Der geringfügige Rückstand, der nach dem Verjagen des Aethers zurückgeblieben war, gab ebenfalls nach dem Schmelzen keinen Niederschlag mit molybdäns. Ammon.

Das mit Aether extrahirte und wieder fein verriebene Globulin wurde sodann durch 8 Tage mit Alkohol bei Zimmertemperatur stehen gelassen unter wiederholtem Umrühren. Nach dem Verdunsten des Alkohols blieb ein kaum wahrnehmbarer Rückstand, der gleichfalls sich P-frei erwies.

Schliesslich wurde die mit heissem Aether und kaltem Alkohol extrahirte Globulinfällung, in welcher sich aber stets mit gleicher Intensität P. nachweisen liess, mit heissem Alkohol 8 mal extrahirt. Jetzt aber konnte, trotzdem die ganze verwendete Globulinmenge verascht wurde, kein P. mehr in derselben nachgewiesen werden.

Die alkoholischen Auszüge wurden vom Alkohol befreit; hierbei blieb ein gelblicher fettähnlicher Rückstand. Dieser wurde in einem Kolben mit Steigrohr 1 Stunde lang mit Barytwasser gekocht, der Baryt in der heissen Lösung mit CO_2 ausgefällt und das Filtrat sodann in einer Schale zum Syrup eingeengt. Dieser wurde zweimal mit absolutem Alkohol extrahirt und das alkoholische Filtrat mit alkoholischer Platinchloridlösung gefällt. Es bildete sich hierbei ein lichtgelber Niederschlag. Dieser wurde abfiltrirt, in wenig Wasser gelöst und im Vacuumexsiccator eingeengt. Es schieden sich Krystallnadeln ab und eine geringere Menge von körnigen Aggregaten. Die Nadeln waren sehr leicht löslich in Wasser, dagegen unlöslich in Alkohol und Aether, und liessen sich auf dem Platinbleche unter Aufblähen und geringer Verkohlung veraschen. Ihrer Gewinnung wie ihrem Verhalten nach können sie als die Platinverbindung des Cholins angesprochen werden.

Der im heissen Alkohol unlösliche Rückstand des Syrups wurde in Wasser gelöst, filtrirt, und das Filtrat eingedampft und schliesslich mit Soda und Salpeter geschmolzen. In der Schmelze liess sich reichlich Phosphorsäure als Molybdän-Ammon-Verbindung nachweisen.

Es ist somit der Nachweis geführt, dass in dem aus dem Globulin durch heissen Alkohol erhaltenen Auszuge in nicht geringer Menge Lecithin vorhanden ist, welches bei der Spaltung mit Barytwasser seine Zersetzungsproducte Cholin und Glycerinphosphorsänre geliefert hat.

Um einen Einblick zu bekommen über die Vertheilung des Lecithins in der Flüssigkeit, sowie zur Klärung des die Trübung verursachenden Körpers in Bezug auf die gegentheiligen Ansichten von Gross, Michele und Mattirolo einerseits und Ascoli andererseits, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen:

Circa $1^1/_2$ Liter ursprüngliche Ascitesflüssigkeit wurden durch eine Bucall'sche Zelle gesaugt. Das Filtrat war, wie schon in einem kleinen Vorversuche sich ergeben hatte, leicht gelb gefärbt und vollkommen wasserklar.

An der Bucall'schen Zelle dagegen hatte sich ein dichter, gallertartiger Belag niedergeschlagen, von weisslicher Farbe. Dieser in Wasser aufgeschwemmt, gab eine milchig trübe Flüssigkeit, die weder durch Schütteln mit Aether oder Benzol, noch durch Centrifugiren oder Filtriren durch Papierfilter geklärt werden konnte. Mit Essigsäure angesäuert und gekocht, kam eine starke Gerinnung zu Stande. Zusatz von einigen

Tropfen kohlensaurem Natron änderte nichts im Aussehen dieser Flüssigkeit. Beim Dialysiren fiel ein flockiger Niederschlag aus, während die oben stehende Flüssigkeit beinahe ganz klar wurde. Ebenso konnte durch Zusatz des gleichen Volumens einer ges. Ammonsulfatlösung ein klares Filtrat erhalten werden, während der hierdurch entstandene Niederschlag, neuerlich gelöst in Wasser, abermals eine milchig trübe Flüssigkeit erzeugte. Es bot also der der Thonzelle anhaftende Niederschlag alle charakteristischen Reactionen der Globuline, und ausserdem erwies er sich als stark phosphorhaltig.

Zur Untersuchung auf den P-haltigen Complex wurde derselbe wiederholt mit Alkohol heiss ausgezogen. Der alkoholische Extract liess beim Abkühlen einen weissen gallertigen Niederschlag erscheinen. Jedoch war dessen Menge so minimal, dass keine nähere Untersuchung möglich war, ob hier ein Protagon- resp. Cerebrinähnlicher Körper vorlag. Nach dem Vertreiben des Alkohols wurde der Rückstand nochmals mit Alkohol extrahirt, und dieses letzte Filtrat eingedampft. Der fettähnliche, bräunlich gefärbte Rückstand wurde zum Theil mit Barytwasser, zum Theil mit verdünnter Schwefelsäure verseift. Bei der Barytzersetzung liess sich, wie oben, das Platinsalz des Cholins gewinnen, und in der Schmelze Phosphorsäure in reichlicher Menge nachweisen.

Ebenso wurde diese letztere in reichlicher Menge bei der Schwefelsäureverseifung gefunden, nachdem nach Abfiltriren der ausgeschiedenen Fettsäuren und Vertreiben der Schwefelsäure der Rückstand mit Soda und Salpeter geschmolzen worden war. Die in dem Globulinniederschlage befindliche P-haltige Verbindung hat sich demnach als Lecithin erwiesen.

Die klare, nach der Entfernung des Globulins mittelst der Thonzellenfiltration erhaltene Flüssigkeit wurde zunächst behufs Ausfällung der Phosphate mit Chlorcalciumlösung und sodann mit dem 4fachen Volumen Alkohols versetzt und stehen gelassen. Der reichliche Eiweissniederschlag wurde nach dem Filtriren mit Alkohol noch mehrmals ausgezogen und die vereinigten alkoholischen Filtrate eingedampft. Es blieb ein ziemlich reichlicher Fettkuchen zurück, der sodann mit verd. Schwefelsäure 2—3 Stunden gekocht wurde. Dabei kam es zur Ausscheidung einer grösseren Menge Fettsäuren. Das Filtrat von diesen wurde ebenfalls schliesslich verascht und auf Phosphorsäure geprüft. Die Untersuchung mit molybdans. Ammon gab einen deutlichen gelben Niederschlag, wie er für Phosphorsäure charakteristisch ist. Es war somit bewiesen, dass auch in der vollkommen klaren Flüssigkeit sich Lecithin vorfand, wenn auch in viel geringerer Menge als im Globulinniederschlage.

Endlich wurde noch eine quantitative Bestimmung des an dem Globulin haftenden Lecithins vorgenommen. Hierzu wurde der durch Ausfällen mit Ammonsulfatlösung und wiederholt umgefällte und mit Aether getrocknete Globulinniederschlag, wie er weiter oben beschrieben worden war, verwendet. Er wurde unter Zusatz von etwas kohlensaurem Natrium in Wasser möglichst gelöst und sodann durch 6 Tage gegen strömendes Wasser, und schliesslich gegen destillirtes Wasser dialysirt, bis der negative Ausfall der Schwefelsäureprobe das Fehlen von Ammonsulfat erkennen liess. Die Flüssigkeit sammt dem ausgeschiedenen Globulin wurde

zur Trockne eingedampft, gepulvert und im Exsiccator einige Tage getrocknet. Zur Bestimmung wurden 5,5389 g verwendet. Diese wurden zunächst mit Aether durch 8 Tage extrahirt. Der Aetherrückstand betrug 0,0095 g und erwies sich als P-frei. Nach dem Extrahiren mit Aether wurde das Globulin 10 mal mit heissem Alkohol ausgezogen. Der Alkohol wurde verdampft und der Rückstand in einer Silberschale mit Soda und Salpeter geschmolzen. Die Schmelze wurde in Wasser aufgenommen, filtrirt, mit Salpetersäure angesäuert und in einer Platinschale zur Trockne eingedampft. Sodann wurde mit Wasser gelöst und die Phosphorsäure mit Magnesiamixtur gefällt. Es wuden erhalten 0,0765 g $Mg_2P_2O_7$. 1 g $Mg_2P_2O_7$ (Moleculargewicht = 222,72) = 7,2552 g Distearyllecithin. ($C_{44}.H_{90}NPO_4$) (Moleculargewicht = 80794), daher sind in 5,5389 g Globulinniederschlag 0,5550 g Lecithin enthalten. 1000 Theile Ascitesflüssigkeit, die 9,67 g Globulin enthalten, würdc somit ein Gehalt von 0,9690 g Lecithin (= 0,0851 g P_2O_5) zukommen.

Obwohl schon nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen die Gegenwart von Nucleoalbumin nicht wahrscheinlich war, so wurde doch noch sowohl der durch Fällung als auch der durch Filtration erhaltene Globulinniederschlag der Verdauung unterworfen. Proben wurden in 3 pro Mille Salzsäure mit reinstem Merk'schen Pepsin versetzt. Schon nach verhältnissmässig kurzer Zeit war Alles in Lösung gegangen. Aber eine Ausscheidung von Nuclein auch nach längerer Einwirkung konnte nicht constatirt werden. Es kann daher wohl das Vorhandensein eines Nucleoproteides sicher ausgeschlossen werden, denn die leichte Trübung in dem Verdauungsgemische war ätherlöslich und phosphorhaltig, also von Lecithin herrührend.

Proben der Ascitesflüssigkeit wurden schliesslich verwendet zur Prüfung auf Gallenbestandtheile. Es konnten aber weder Gallenfarbstoffe, Urobilin, noch Gallensäuren nachgewiesen werden, trotzdem zu den einzelnen Proben grosse Flüssigkeitsmengen verwendet worden waren.

Quantitative Bestimmung.

1000 Theile Ascitesflüssigkeit enthalten:

Wasser	949,21 g
Trockenrückstand	50,79 "
Organische Substanz	43,63 "
Asche	7,16 "
Eiweiss	42,01 "
Globulin	9,67 "
Albumin	32,34 "
(Globulin: Albumin	= 1,0:3,3) "
Zucker	1,30 "
Fett (als Aetherextract)	0,614 "
Harnstoff	1,89 "

Belege (Gang der Untersuchung wie beim I. Fall):

10,0573 g Ascitesflüssigkeit verloren 9,5465 g H_2O. Der Trockenrückstand (bei 100° C.) = 0,5108 g. Als Asche verblieben 0,0720 g. Organische Substanz = 0,4388 g.

Zur Gesammteiweissbestimmung wurden 10 ccm Ascitesflüssigkeit nach Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure und concentrirter Kochsalzlösung in einem Glasschälchen zur Trockne eingedampft, das ausgeschiedene Eiweiss auf einem Glaswollfilter anhaltend mit heissem Wasser, sodann mit Alkohol und Aether gewaschen und bei 100° getrocknet. Die Menge betrug 0,4201 g.

Globulin war in 50 ccm Flüssigkeit (nach Pohl) 0,4860 g, seine Asche = 0,0025 g. Aschefreies Globulin = 0,4835 g.

Die Zuckerbestimmung ergab, dass 5 ccm Fehling'scher Lösung (= 0,025 g Zucker) 19,25 ccm enteiweisster Flüssigkeit benöthigten.

Bei der Harnstoffbestimmung nach Mörner erforderten 5 ccm Flüssigkeit 0,3 ccm N-Schwefelsäure (1 ccm = 0,0147 g N) = 0,00945 g Harnstoff.

Fettbestimmung.

100 ccm Ascitesflüssigkeit wurden mit 50 g Seesand zur Trockne eingedampft, fein verrieben, und eine Woche lang in Soxhlet'schen Apparate mit Aether extrahirt. Nach dem Trocknen auf dem Wasserbade unter Durchleitung von Luft bis zum constanten Gewichte resultirte eine Fettmenge von 0,0614 g.

Da diese Quantität zur Durchführung einer quantitativen Bestimmung der einzelnen Componenten zu gering war, so musste sich die weitere Untersuchung nur auf qualitative Proben beschränken.

Das trockene Aetherextract war von ziemlich fester Consistenz, körniger Structur und bräunlicher Farbe.

Eine Probe wurde nach Zusatz von etwas ZnO eine Viertelstunde auf dem Wasserbade gekocht, heiss filtrirt und das Filtrat zur Krystallisation von milchsaurem Zink eingeengt. Es schied sich ein weisser Belag ab, der unter dem Mikroskop sich aus zum Theil wohl ausgebildeten prismatischen Krystallen bestehend erwies. Eine Spur hiervon auf einem Platinspatel erhitzt, blähte sich zunächst unter Verkohlung auf und hinterliess einen geringen bräunlichen Rückstand. Mit Schwefelammonium liess sich in der Lösung des Zinksalzes deutlich das Metall nachweisen. Hiernach konnte in dem Aetherextracte die Anwesenheit von Milchsäure angenommen werden.

Nach der Extraction des Fettkuchens mit warmem Wasser wurde er gleichfalls in der Wärme mit einer verdünnten Lösung von Na_2CO_3 ausgezogen. Die abgegossene wasserklare farblose Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure angesäuert und dann mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers wurde der Rückstand mit NH_3 aufgenommen, das überschüssige Ammoniak verdunsten gelassen und die zurückbleibende Verbindung in Wasser gelöst. Diese Lösung gab nach Zusatz von Cl_2Ba, Cl_2Ca oder $MgSO_4$ weisse Niederschläge, die auf die Anwesenheit von Fettsäuren schliessen lassen.

Der nach der Behandlung mit Na_2CO_3 bleibende Rückstand stellte Neutralfett dar. Es wurde zum Nachweise der Fettsäuren mit alkoholischer KOH verseift, und nach dem Ansäuern des Rückstandes mit H_2SO_4 in gewöhnlicher Weise die Fettsäuren dargestellt, zu deren Identificirung aus ihrer ammoniakalischen Lösung mit $CaCl_2$, $MgSO_4$, die betreffenden fettsauren Salze gefällt wurden.

Zum Nachweise von Cholesterin und Lecithin wurde der andere, grössere Theil des Aetherextractes in zwei Portionen folgender Weise untersucht:

Eine Probe wurde in Chloroform gelöst, mit 10 Tropfen Essigsäureanhydrid versetzt und sodann 2—3 Tropfen conc. Schwefelsäure hinzugefügt. Dabei trat zunächst eine schwachrothe Farbe auf, die bald in blau, nach einigem Stehenlassen aber in ein schönes Grün überschlug, also die charakteristische Probe für Cholesterin gab.

Die zweite Probe des Aetherextractes wurde mit Soda und Salpeter verascht und die Schmelze nach dem Ansäuern mit HNO_3 auf die Anwesenheit von Phosphorsäure mit molybdänsaurem Ammonium geprüft. Indessen erschien erst nach längerem Stehen ein minimaler gelber Niederschlag, als Beweis der Anwesenheit dieses Zersetzungsproductes des Lecithins. Aber seine Menge war eine viel zu geringe, als dass eine genauere, quantitative Bestimmung hätte vorgenommen werden können.

Der Ascitesflüssigkeit konnten demnach mit Aether entzogen werden: Milchsäure, geringe Mengen von Fettsäuren, Neutralfett, Cholesterin und Lecithin (das letztere in minimalen Mengen).

Aschenanalyse.

Unlösliche Asche in 1000 Theilen Flüssigkeit.

Kieselsäure	0,0053
Schwefelsäureanhydrid	0,0038
Phosphorsäureanhydrid	0,1327
Eisenoxyd	0,0018
Calciumoxyd	0,1178
Magnesiumoxyd	0,0353
	0,2967

Lösliche Asche in 1000 Theilen Flüssigkeit.

Chlor	3,518		
Schwefelsäureanhydrid	0,550	über der Spiritusflamme	0,3473
Phosphorsäureanhydrid	0,054		
Kohlensäure	0,417		
Calciumoxyd	0,028		
Magnesiumoxyd	0,010		
Kaliumoxyd	0,225		
Natriumoxyd	4,180		
	8,982	resp.	8,779
weniger die dem Cl entsprechende O menge			0,794
			7,985

Belege:

500 ccm Ascitesflüssigkeit enthalten 0,1615 g unlösliche Asche. Zur Analyse verwendet 0,1457 g Asche. Davon sind 0,0027 g SiO_2. Das Filtrat von der Kieselsäure auf 250 ccm aufgefällt; hiervon 100 ccm für die Schwefelsäurebestimmung verwendet. Sie enthalten 0,0020 $BaSO_4$ in 250 ccm = 0,0050 $BaSO_4$. In 500 ccm Ascitesflüssigkeit = 0,00554 g $BaSO_4$ = 0,0019 g SO_3.

In den 150 ccm sind enthalten:

an Phosphorsäure = 0,05634 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0939 g $Mg_2P_2O_7$, in 250 ccm (oder 0,1457 g Asche) = 0,1041 g $Mg_2P_2O_7$, in 500 ccm Ascites = 0,06635 g P_2O_5.

Fe_2O_3 = 0,0005 g, in 250 ccm = 0,0008 g, in 500 ccm Ascites = 0,0009 g.

CaO = 0,0319 g, in 250 ccm = 0,05316 g, in 500 ccm Ascites = 0,0589 g,

MgO: In 150 ccm = 0,0264 g $Mg_2P_2O_7$, in 250 ccm = 0,0440 g, in 500 ccm Ascites = 0,0488 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0176 g MgO.

In der löslichen Asche sind enthalten:

in 100 ccm ClAg = 1,4024 g entsprechend = 0,34678 g Cl
und Ag = 0,0152 g „ = 0,00499 g Cl
zusammen 0,35177 g Cl

in 100 ccm $BaSO_4$ = 0,1604 g entsprechend = 0,05507 g SO_3. Chloralkalien = 0,8238 g; K_2PtCl_4 = 0,1151 g entsprechend 0,0353 g KCl, entsprechend 0,02223 g K_2O; daher 0,7875 g NaCl, entsprechend 0,4180 g Na_2O.

100 ccm benöthigen für CO_2 1,8 ccm H_2SO_4 (1 ccm = 1,054 ccm N-H_2SO_4) daher 0,0417 g CO_2;

in 100 ccm sind enthalten: 0,0028 g CaO.
0,0027 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0097 g MgO
0,0084 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,00537 g P_2O_5.

100 ccm Ascitesflüssigkeit über der Spiritusflamme verascht enthalten 0,1013 g $BaSO_4$ = 0,0347 g SO_3.

In der Gesammtasche von 1000 Theilen Flüssigkeit sind enthalten:

Chlor	3,518	entsprechen	42,48	für 100 Theile Asche
Kieselsäure	0,005	„	0,06	„ „ „
Schwefelsäureanhydrid	0,347	„	4,20	„ „ „
Phosphorsäureanhydrid	0,187	„	2,26	„ „ „
Kohlensäure	0,417	„	5,03	„ „ „
Kaliumoxyd	0,225	„	2,73	„ „ „
Natriumoxyd	4,180	„	50,50	„ „ „
Calciumoxyd	0,146	„	1,76	„ „ „
Magnesiumoxyd . . .	0,045	„	0,54	„ „ „
Eisenoxyd	0,002	„	0,02	„ „ „
	9,072		109,58	
weniger die dem Cl entsprechende Omenge	0,794		9,58	
	8,278		100,00	

Im Nachfolgenden soll nun versucht werden, eine möglichst genaue Beschreibung der charakteristischen Merkmale der milchigen nicht fetthaltigen Ergüsse zu geben, und zwar mit besonderer Berücksichtigung der chemischen Zusammensetzung. Ich habe dazu

die in der Literatur vorliegenden Mittheilungen solcher Fälle gründlich benutzt. Eine kurze Zusammenstellung der mir zugänglichen Fälle aus der Literatur giebt die Tabelle.

I. Physikalische Eigenschaften.

Farbe und Aussehen.

Die Farbe der Flüssigkeit ist eine rein weisse oder gelblich weisse, dann mehr weniger gelbe bis gelbgrünliche und wird diesfalls derjenigen des Serums ähnlich. Das Letztere scheint auch am häufigsten der Fall zu sein. Denn zumeist wird sie derart beschrieben und nur in einer geringeren Anzahl von Beobachtungen findet sie sich als eine weisse bezeichnet. Bisweilen zeigt die Farbe noch einen leichten röthlichen Farbenton, der beim ruhigen Stehen schwindet. Er rührt von suspendirten rothen Blutkörperchen her, die allmählich zu Boden sinken und so dem eigentlichen Colorit der Flüssigkeit Platz schaffen.

Der Grad der Trübung ist verschieden. In einer Reihe von Fällen bewahrt die Flüssigkeit noch einen gewissen Grad von Lichtdurchgängigkeit, zumeist aber ist sie vollkommen undurchsichtig. Beinahe immer zeigt sie in dünnen Schichten eine je nach der Farbe wechselnde bläuliche bis grünliche Opalescenz. Besondere Erwähnung verdient aber folgendes Phänomen. Während man zumeist schon im Momente des Ausfliessens aus dem Troicart eine mehr weniger trübe Flüssigkeit erhält, die auch beim Stehen ihr Aussehen vollkommen gleich bewahrt, kann man bisweilen solche beobachten, deren Trübung und Undurchsichtigkeit beim Abkühlen und Stehenlassen immer mehr zunimmt. Eine solche, allmählich zunehmende Steigerung des Trübseins kann auch im Organismus selbst bisweilen vor sich gehen, indem die ersten Punctionen zunächst vollkommen klare, durchsichtige, rein seröse Transsudat-Flüssigkeiten ergeben, bei den späteren Paracentesen sich allmählich die Flüssigkeit mehr und mehr trübt und schliesslich ganz milchähnlich und undurchsichtig wird. Solche Beobachtungen verzeichnen z. B. Apert, Lion, Secretan und Veil (l. c.). Der letztere konnte einmal auch das umgekehrte Verhalten beobachten, dass nämlich bei den späteren Paracentesen seröse, klare Flüssigkeiten abflossen.

In den meisten Fällen also erscheint die Flüssigkeit von trüber, milchähnlicher Beschaffenheit und mehr weniger gelbem Colorit und in dünnen Schichten opalisirend.

Bleibt dieselbe durch längere Zeit ruhig stehen, so scheidet sich

in einigen Fällen an der Oberfläche eine höchstens nur wenige Millimeter dicke Schicht von weisslicher Farbe und etwas dichterer Consistenz ab, ohne dass hierbei das Aussehen der übrigen Flüssigkeit sich irgendwie ändert; diese bleibt vielmehr vollkommen homogen und behält ihre opake, gleich intensive trübe Beschaffenheit. Zur Bildung einer veritablen rahmartigen Schicht an der Oberfläche, wie dies bei allen chylösen Ascitesflüssigkeiten beschrieben ist, kommt es hier nicht. Am Boden des Gefässes bildet sich ein meist nur geringes Sediment, bestehend aus zelligen Elementen und sehr spärlichen fibrinähnlichen, leichten Coagulis.

Wird die Flüssigkeit durch ein Papierfilter gegossen, so passirt sie dasselbe ohne jede Aenderung, der Grad der Trübung wird hierdurch nicht beeinflusst, so oft auch diese Procedur wiederholt werden mag. Ebensowenig lässt sich ein Effect erzielen durch anhaltendes Centrifugiren. Anders aber verhält es sich, wenn die Flüssigkeit durch Thonfilter, sog. Bucall'sche Zellen, gesaugt wird. Da konnte wenigstens in den hier beobachteten 2 Fällen ein vollkommen klares, leicht gelbliches Filtrat erhalten werden, während auf dem Filter ein gallertiger, weisser Niederschlag zurückblieb. Unter den verschiedenen Autoren hat, soweit ersichtlich war, nur Apert einen gleichen Versuch angestellt; allerdings mit wenig günstigem Erfolge, denn zunächst wurden nur wenige Tropfen trüben Filtrates erhalten, während eine vollkommene Filtration erst bei Eintritt der Fäulniss möglich war. Ob die Schuld dieses Misserfolges an der Flüssigkeit als solcher oder aber vielmehr am Thonfilter lag, lässt sich nicht entscheiden.

Das specifische Gewicht schwankt zwischen 1008 und 1018, bewegt sich aber meist um 1010—1014. Nur Apert führt ein exorbitant hohes specifisches Gewicht an, nämlich 1082 und das nächste Mal 1061. Ein solches würde demjenigen eitriger Exsudate mit grossem Zellgehalte entsprechen. Für ein solches liegt hier aber kein Anhaltspunkt vor, ja der mikroskopische Befund sowohl als auch das Sectionsergebniss lassen einen Eiterungsprocess als vollkommen ausgeschlossen erscheinen. Eine Erklärung giebt aber der enorme hohe Eiweissgehalt der Flüssigkeit sowie der eigenthümlich zusammengesetzte globulinartige Eiweisskörper.

Die Reaction ist fast stets alkalisch, nur selten neutral. Mehu (l. c.) allein führt bei seinem citirten Falle an, dass die Flüssigkeit sauer gewesen sei und diese Reaction auch längere Zeit bewahrt habe.

Die Flüssigkeit ist stets geruchlos, nie fäculent oder putrid riechend.

Eine auffallende Eigenschaft ist aber anzuführen, die sie mit den chylösen und adipösen Ergüssen theilt, nämlich ihre hervorragende Widerstandsfähigkeit gegen Fäulniss. Sie kann tagelang in lose bedeckten Behältern aufbewahrt werden, ohne eine merkbare Zersetzung zu zeigen. Bei einiger Sorgfalt und an einem kühlen Orte kann man sie wochenlang aufbewahren, ohne dass sich in ihrem Aussehen oder ihrer Homogenität eine Aenderung zeigen würde. Als Grund für diese Fäulnissresistenz hat man versucht, bei den fetthaltigen Ergüssen die Rahmschichtenbildung an der Oberfläche anzusehen, wodurch gewissermassen eine für die Bakterien schwer durchdringbare Decke geschaffen werde. Aber bei den hier in Rede stehenden Flüssigkeiten muss man von dieser überhaupt mehr als zweifelhaften Erklärung ganz absehen, weil es ja beinahe nie zu einer Schichtenbildung kommt. Worin diese, man kann sagen, baktericide Fähigkeit gelegen ist, entzieht sich, mangels jeglicher Untersuchungen, vorderhand vollkommen einer klaren Deutung.

Schliesslich wäre noch betreffs des mikroskopischen Befundes des Sedimentes Folgendes zu erwähnen:

Das Sediment ist meist sehr gering. Das Mikroskop lässt in ihm erkennen zunächst die Formbestandtheile des Blutes, nämlich einzelne rothe und weisse Blutkörperchen, und von diesen sowohl polynucleäre als auch mononucleäre. Nach Widal und Merklen (33) sind diese letzteren, bei Ausschluss eines Eiterungsprocesses, charakteristisch für den Erguss von Lymphe, wenn sie in überwiegender Menge vorhanden sind. Es mag dieser Befund auch bei den in Rede stehenden Ascitesformen seine Berechtigung haben, wenn man nämlich, abgesehen von dem specifischen Transsudate, noch einen Lymph- oder Chyluserguss anzunehmen in der Lage ist, welchen Erwägungen auch Sorgente zu folgen scheint. Das Vorkommen sonstiger zelliger Elemente hängt nur von dem jeweiligen Krankheitsprocesse ab. Zumeist finden sich noch einzelne Endothelzellen und in gewissen Fällen Krebszellen. Alle diese morphotischen Elemente können in ihrem Protoplasma lichtbrechende kleine Körnchen zeigen, und als letzte Degenerationsform die sogenannten Körnchenkugeln d. i. Conglomerate von kleinen, lichtbrechenden Körnchen.

Obwohl man im Allgemeinen geneigt ist, bei einem solchen Anblicke sofort von einer fettiger Degeneration zu sprechen, so muss gerade bei den hier besprochenen Ascitesformen hervorgehoben werden, dass nicht alle diese Granula- und Körnchenkugeln aus Fett bestehen. Denn nur wenige färben sich mit Osmiumsäure oder

Sudan, und nur wenige lösen sich auf Zusatz von Aether. Es hat dies bereits Quincke veranlasst, in diesen Fällen eine albuminöse Substanz anzunehmen, in Anbetracht des ganz entgegengesetzten Verhaltens, das sie in den wirklich fetthaltigen Ergüssen bieten.

Schliesslich zeigten die Flüssigkeiten zumeist unter dem Mikroskope eine Unmasse feinster, staubförmiger, detritusähnlicher Massen, die lichtbrechend und in steter Molekular-Bewegung sind. Sie gleichen vollkommen dem feinst emulgirtem Fette, unterscheiden sich aber von diesem, dass sie sich gleichfalls nicht mit den Fettfarbstoffen tingiren und nach Zusatz von Aether nicht, wie das bei einer Fettemulsion der Fall ist, zu grösseren Tröpfchen zusammenfliessen. Aus diesem Verhalten ergiebt sich, dass auch diese nicht Fettkörper, sondern eiweissartiger Natur sind. Sie zeigen die grösste Uebereinstimmung mit jenen Eiweisskörpern, welche die milchige Beschaffenheit gewisser Blutsera bedingen, wie dies aus den Befunden von Bequerel-Rodier, Frerichs etc. hervorgeht.

II. Chemisches Verhalten.

In Bezug auf das Verhalten der Flüssigkeit gegen verschiedene chemische Reagentien möge zunächst nur Folgendes erwähnt werden:

Beim Erhitzen, insbesonders nach Zusatz von etwas Essigsäure, bildet sich meist ein starkes Coagulum, von welchem sich eine vollkommen klare, leicht gelb gefärbte Flüssigkeit abfiltriren lässt. Allerdings ist manchmal die Coagulation eine so intensive, dass der gesammte Inhalt des Reagensglases zu einer Gallerte erstarrt.

Intensive Fällung erzeugen ferner Salpetersäure, Ferrocyankalium und Essigsäure, und weiter Zusatz gewisser Neutralsalze, wie schwefelsaures Magnesium und Ammonium. Auch bei diesen Fällungsarten lässt sich von dem Niederschlage ein vollkommen klares Filtrat trennen.

Ein eigenthümliches Verhalten milchiger Flüssigkeiten dieser Art verdient aber auf das nachdrücklichste hervorgehoben zu werden, nämlich das gegen fettlösende Mittel. Während die chylösen und adipösen Transsudate, wie von allen Beobachtern angeführt wird, nach Zusatz von Kalilauge durch Schütteln mit Aether von dem die Trübung verursachenden emulgirten Fette befreit werden und eine vollständige Klarheit und Durchsichtigkeit erlangen, lässt dieser Eingriff hier vollkommen im Stich. Desgleichen erfolglos erweist sich Benzol, Ligroin und Chloroform. Bei Anwendung des letzteren Reagens verdichtet sich meist sogar die Trübung, und schliesslich kann es zur Bildung eines Coagulums und damit dann allerdings

zu Klärung der Flüssigkeit kommen, wie dies auch Veil (l. c.) angiebt, wenn er auch irrthümlicher Weise das Durchsichtigwerden nur einer Lösung von Fett in dem Chloroform zuschreibt. Es darf bei dieser Probe mit Aether insbesonders das eine Moment nicht übersehen werden, dass vorher der Flüssigkeit genügend Lauge zugefügt werde. Denn auch bei den rein fetthaltigen Flüssigkeiten, den wirklichen Emulsionen, gelingt es bei weitem nicht immer, ohne Laugenzusatz alles Fett in den Aether zu überführen. Erst durch die Lauge werden vermuthlich die feinen Fetttröpfchen von ihrer Eiweisshülle befreit und ihre Lösung in dem fettlösenden Reagens ermöglicht.

Enthalten diese milchigen Transsudate ausserdem noch Fett, sei es, dass nebenbei ein Chyluserguss statthatte oder dasselbe von einer thatsächlichen Verfettung zelliger Elemente herrührte, so wird wohl durch Aether das Fett entzogen werden und die Flüssigkeit sich aufhellen und durchscheinend werden. Aber dies wird nur insoweit erfolgen, als die Trübung durch das Fett verursacht war, eine vollkommene Klarheit wird niemals erzielt werden können. (Siehe die Fälle von Bahrgebuhr, Sorgente, Bernert I).

Schliesslich konnte Ascoli (l. c.) durch anhaltendes Dialysiren der milchigen Ascitesflüssigkeit eine beträchtliche Aufhellung erreichen, indem es hierbei zur Abscheidung eines globulinartigen Niederschlages kam.

Der Trockenrückstand und Wassergehalt sind in grösstem Maasse abhängig insbesonders von der vorhandenen Eiweissmenge, und schwankten dementsprechend in etwas weiten Grenzen. Zumeist liegen die Quantitäten des Trockenrückstandes und des Wassers zwischen 20,0 ‰ und 30 ‰ resp. 980 ‰ und 970 ‰. Häufig ist das Gewicht der festen Bestandtheile etwas unter 20 g pro 1000 Flüssigkeit (16—18 ‰), selten weit unterhalb der niedrigsten Grenzwerthe, wie z. B. 9,0 ‰ bei dem Fall von Ceconi oder 11,8 ‰ in jenem von Polyakoff, oder die obere Grenze weit überschreitend wie 40 ‰ und 50,79 ‰ (Bernert II.). Vergleicht man hiermit die Werthe, wie sie bei den chylösen und chyliformen Ergüssen erhalten wurden, so zeigt es sich, dass diese weit reicher an festen Bestandtheilen sind. Als unterste Grenze kann hier 50 ‰ Trockenrückstand angesetzt werden, wobei Zahlen von 70—80 ‰ sehr häufig, und solche über 100 ‰ sich nicht zu selten finden. Es zeigt sich aber auch eine gewisse Uebereinstimmung mit den Zahlen, die von verschiedenen Autoren für Chylus einerseits und Lymphe und serösen Flüssigkeiten andererseits gefunden wurden. So gaben für Chylus an Rees (34) 95,2 ‰, Hoppe Seyler (35) 59,28 ‰, Haase-

broeck (36) 103,61 ‰, Panzer (37) 97,1 und 60,4 ‰, Munk und Rosenstein (38) 82 ‰ feste Bestandtheile (allerdings, wenn das betreffende Individuum sich nicht vollkommen der Nahrung enthält, wobei dann auch hier diese Werthe sich vermindern, s. Munk-Rosenstein). Als Durchschnittszahlen gelten nach Bottazzi (39) 72 ‰ feste Bestandtheile und 928 ‰ Wasser. Für Lymphe liegen diese Werthe viel niedriger, bei 41—42 ‰, für seröse Transsudate noch tiefer, so nach Hoppe (40) zwischen 15,5 und 17,5 ‰, nach Hammarsten (41) zwischen 23,5 und 31,7 ‰. Im Allgemeinen lässt sich demnach sagen, dass in Bezug auf die gelösten Bestandtheile diese milchigen Ergüsse sich den serösen und Lymphe annähernd gleich verhalten.

Unter den festen Bestandtheilen nehmen die anorganischen Verbindungen einen geringeren Antheil für sich in Anspruch. Der Aschegehalt bewegt sich zwischen 7 ‰ und 8,9 ‰ als oberste Grenze. Weniger häufig finden sich Zahlen unter 7 ‰, z. B. 5,6 ‰ bei Ceconi und Micheli, oder 6,6 ‰ bei dem letzteren. Als eine Ausnahme mag der Befund von Apert mit 17,11 ‰ (!) gelten. Bei den fetthaltigen Transsudaten zeigen sich grosse Verschiedenheiten, von 1,24 ‰ bis 9,95 ‰. Meist liegt er auch hier, 13 mal unter 24 Angaben, zwischen 6,1 ‰ und 8,0 ‰. Bei den serösen Ergüssen zwischen 6,7 und 8,5 ‰ (Hoppe und Hammarsten). Keinesfalls aber bieten sich bezüglich der Aschenmenge hier auffallende, zur Differenzirung verwerthbare Unterschiede. Höchstens liessen sich die Aschenzahlen gemäss den Folgerungen Ranke's (42) in der Weise verwerthen, dass ein Ansteigen derselben für eine sich entwickelnde hydrämische Blutbeschaffenheit sprechen würde.

Recht spärlich und zum Theil nichts weniger als übereinstimmend sind die Angaben über die einzelnen die Asche zusammensetzenden Elemente.

Schon beim Chlor zeigen sich beträchtliche Differenzen. So fanden Veil und Ceconi ungefähr 5 ‰, Sainton 7—8 ‰. Die von mir und einmal von Apert gefundenen Mengen belaufen sich auf 3 bis 3,7 ‰. Wie nun schon der Vergleich der Dichte der Flüssigkeit und des Trockenrückstandes lehrt, kann es sich hierbei nicht um einen durch Concentration erhöhten Gehalt handeln, ganz abgesehen davon, dass gerade eine durch resorptive Vorgänge eingedickte Transsudatflüssigkeit eher einen entsprechend der leichten Diffusibilität der Chloride verhältnissmässig niedrigen oder mindestens gleichen Cl Gehalt aufweisen wird. Der Chloridgehalt der Transsudate beträgt nach Ranke durchschnittlich 6,55 ‰ = 3,96 ‰ Cl, also gleichviel wie

der hier gefundene, welcher sich auch dem für Lymphe und Serum entsprechenden anschliesst.

Die Menge der Phosphorsäure ist wohl zumeist bedingt durch die Reichlichkeit der beigemengten zelligen Elemente. Es möge dies bezüglich nur auf den hohen Phosphatgehalt des Eiters verwiesen werden, wie ferner auf eine Analyse Mehu's (43) von einer Pleuritisflüssigkeit eitrigen Ursprunges, wo sich in der Asche 34,49 % P_2O_5 vorfanden. Die hier erhaltenen Werthe liegen in der gleichen Höhe wie im Serum und der Lymphe. Nur Veil findet einen etwas hohen Phosphorsäurewerth, der vielleicht auf den gleichen Grund zurückgeführt werden kann, da bei der nächsten Punction eine klare aber zellreiche Flüssigkeit entleert wurde, also auch hier derselbe von Zellzerfall abhängig gewesen sein dürfte. Ein derartig reciprokes Verhältniss zwischen Chlor und Phosphorsäure, wie es nach Limbeck (44) im Serum der Fall sein dürfte, dass mit dem Steigen des Chlorwerthes der der Phosphorsäure sinkt, lässt sich nicht constatiren, ohne aber hiermit, in Anbetracht so weniger Daten, ein solches vollkommen ausschliessen zu können.

Zahlenwerthe und Bestimmungen der übrigen Aschenbestandtheile fehlen bei allen anderen Untersuchungen, so dass die ferneren Ausführungen nur auf diese zwei Analysen sich stützen und zu etwaigen Vergleichen die Daten, wie sie bei anderen ähnlichen Flüssigkeiten erhalten wurden, herbeigezogen werden mussten.

Von den sauren Componenten kommen noch in Betracht die Schwefelsäure, Kohlensäure und Kieselsäure.

Die Werthe der Schwefelsäure liegen ziemlich weit auseinander; bei dem ersten Falle wurde das Doppelte von dem in dem zweiten erhalten (0,685 ‰ gegen 0,347), oder in Procenten des Aschegehaltes 8,8 gegen 4,9. In nächster Linie wäre nun zu denken, denselben in Abhängigkeit von dem Eiweiss zu bringen, insofern als mit einem Ansteigen desselben auch die Schwefelmenge ansteigt. Jedoch liegen hier die Verhältnisse gerade umgekehrt, indem mit einem viel niedrigeren Eiweissgehalte der höhere Schwefelsäurewerth sich vereinigt. Die Eiweisskörper selbst boten, wie bereits erwähnt, vollkommen identische Eigenschaften, so dass in ihnen eine Erklärung für dieses auffallende Verhalten nicht gegeben ist. Schliesslich war auch nicht durch irgend welche äussere Umstände, wie Ernährungsweise u. s. w. ein vermehrter Schwefelsäuregehalt zu erklären. Die Werthe, die von Hofr. Ludwig (45) (0,23 ‰), Odenius und Lang (46) (0,16 ‰), und v. Zeyneck (47) (0,43 ‰) für Lymphangiomflüssigkeit und Lymphe gefunden wurden, liegen alle tiefer. Ebenso der nach

C. Schmidt (48) für das normale Blutserum angegebene von 0,13 ‰ bei einem Eiweissgehalte von 82,59 ‰. Dagegen hat Erben (49) in seinen Analysen von perniciösem und lymphatischem Blute bedeutend höhere Werthe im Serum trotz niedrigerem Eiweissgehalte aufgestellt. Und zwar führt er an in dem Serum von pernic. Anämie bei 52,241 ‰ Eiweiss 0,522 ‰ SO_3, und bei lymphatischer Anämie mit 67,879 ‰ Eiweiss 0,867 ‰ SO_3 und mit 78,611 ‰ Eiweiss 1,096 ‰ (!) SO_3. Eine Deutung speciell der letzteren Befunde giebt Erben nicht und es dürfte auch schwer halten, eine solche in eindeutiger Weise darzulegen. Was aber auffallend ist, das ist der Umstand, dass auch hier mit dem hohen SO_3-Gehalte ein Krankheitsprocess vorlag, der dem der Lymphämie wohl sehr nahe steht, dass es sich auch hier sozusagen um eine Ueberproduction lymphatischen Gewebes (Lymphosarcoma) gehandelt hat.

Die Kohlensäure ist im ersten Falle in einer Menge von 0,209 g p. 1000, im zweiten in einer solchen von 0,417 g enthalten. Analoge Verhältnisse, eine Abnahme des CO_2 bei Anwachsen der SO_3, konnte auch Erben in seinen Untersuchungen über das Serum constatiren. Die Werthe für CO_2, die bei der Lymphe gefunden wurden, bewegen sich etwas höher, 0,50 ‰ und darüber.

Bezüglich der Kieselsäure konnte keine Analyse, in welcher ihre Bestimmung durchgeführt wäre, eruirt werden. Ihre Menge ist in beiden Fällen sehr gering: 0,0078 ‰ und 0,005 ‰. Nur bei Schulz (50), der sich mit der Frage nach dem SiO_2-Gehalte in den Geweben beschäftigt hatte, und zu dem Schlusse kam, dass überall dort, wo Bindegewebe sich findet, auch SiO_2 vorhanden sei, sind unter Anderen die Mengenwerthe derselben im Eiter angeführt, und zwar 0,0046 ‰ und 0,0039 ‰, Zahlen, die also zum Theil noch weit unter den hier beobachteten liegen.

Von den basischen Bestandtheilen beanspruchen zunächst das Interesse die Alkalien wegen ihrer überwiegend grossen Menge in den Körperflüssigkeiten überhaupt und des zwischen ihnen bestehenden Gewichtsverhältnisses. An Natrium (als Oxyd gerechnet) enthielten sie 4,048 und 4,18 ‰, an Kalium 0,206 und 0,225 ‰. Beide Flüssigkeiten zeigen also in Betreff dieser beiden Verbindungen beinahe identische Werthe und auch grosse Uebereinstimmung mit denen des Natriums, wie ihn C. Schmidt für das normale Blutserum angiebt (4,638 ‰ Na_2O). Nur sein Kaliumwerth liegt etwas höher = 0,382 ‰ K_2O. Das Verhältniss zwischen den hier gefundenen Na-Werthen und des Kaliums stellt sich wie 20 : 1. Diese relative Vermehrung des Natriums kann nur in Zusammenhang gebracht

werden mit der hydrämischen Blutbeschaffenheit, sie ist aber sicherlich nicht zu verwerthen für die etwaige Annahme einer chylösen Beschaffenheit des Transsudates, weil auch im Chylus das Verhältniss als sehr schwankend sich gezeigt hat (30 : 1 von Munk-Rosenstein gegen 13 : 1 von Hofr. Ludwig).

Calcium und Magnesium sind ebenfalls in beinahe gleichen Mengen bei beiden Transsudaten vorhanden, und zwar das erstere mit 0,105 und 0,146 ‰, das zweite mit 0,037 und 0,045 ‰. Sie kommen sehr nahe an ihre betreffenden Werthe im normalen Serum, 0,163 ‰ CaO und 0,036 MgO.

Zum Schlusse wäre noch des Eisens Erwähnung zu thun, dessen Menge sich auf 0,003 ‰ und 0,002 ‰ beläuft. Minimale Quantitäten dieses Metalles finden sich eben in beinahe allen Körperflüssigkeiten, theils wegen des Eisengehaltes der aufgenommenen Nahrung, theils als Folge des Zugrundegehens von Körperelementen, was auch hier als das nächstliegendste anzunehmen ist.

Von organischen Verbindungen, die in recht geringen Quantitäten zwar, aber auch in fast allen Transsudatflüssigkeiten zu finden sind, wurden hier bestimmt Harnstoff und Traubenzucker. Der erstere war in einer Menge von 2,39 und 1,89 ‰ vorhanden. Von den übrigen Untersuchern, und zwar sehr wenigen, werden gleichfalls naheliegende Zahlen angegeben. Nur in dem Falle von Tscherbatscheff und Polyakoff wird einmal der Harnstoffgehalt mit 3,63 ‰ angeführt, in der Veröffentlichung von Polyakoff mit 1,42 ‰. Ausnahmsweise hohe Zahlen hat auch Apert beobachtet, 7 ‰ und 3,2 ‰. Doch wie bereits früher erwähnt, zeichnet sich dessen Flüssigkeit durch einen ganz abnormen Reichthum verschiedener Stoffe aus, wie dies auch das hohe specifische Gewicht bestätigt. Seine hier beobachtete Menge entspricht der in der Lymphe enthaltenen (2 ‰), während im normalen Blute gewöhnlich weniger gefunden wird (0,1—0,5 ‰), wobei selbstverständlich die verschiedenen Krankheitsprocesse sowie die normale Function gewisser Organe, Leber, Niere u. s. w., eine grosse Rolle spielen.

Ebenso verbreitet in allen Ergüssen findet sich der Traubenzucker. Allerdings ist seine Menge meist eine sehr geringe, wie auch hier nur 1,68 und 1,30 pro Mille enthalten war. Bei den übrigen Autoren fehlt theils jede Angabe, theils konnte er nicht nachgewiesen werden, womit aber allerdings seine Anwesenheit nicht in Abrede gestellt werden soll, weil bekanntlich der Nachweis desselben gerade nicht immer leicht ist. Bahrgebuhr (l. c.) er-

wähnt in 2 Fällen, die wegen ihrer sonstigen ähnlichen Eigenschaften in die hierhergehörigen aufgenommen wurden, dass der Zuckergehalt 3—4 ‰ betrug, weshalb er sie auch als chylöse Ergüsse betrachtete. Er that dies im Anschlusse an Senator, der bekanntlich in dem deutlich nachweisbaren Zuckergehalte eines Transsudates ein sicheres Kriterium für seine chylöse Natur sieht. Eine Ansicht, die allerdings jetzt nicht mehr aufrecht gehalten werden kann, insofern als die Dextrose in allen möglichen Transsudaten gefunden wurde. Es möge hier nur verwiesen werden auf die diesbezüglichen Untersuchungen von Rosenbach (51), Ransom (52), Mya und Graziadei (53) und Pascheles (54), die Werthe von durchschnittlich 1—1,5 ‰ beobachteten, obwohl auch, ohne gleichzeitigen Diabetes, die Menge nach Rosenbach bis 1/5 Proc. ansteigen kann, insbesondere wenn die den Ascites veranlassende Ursache in einer Stauung im Pfortadersystem gelegen war; ferner muss auch der Zuckergehalt des Serums und des Chylus einander mehr weniger gleich sein, da der Zucker aus dem Darm nur durch Vermittlung der Darmcapillaren in den Chylus gelangt, so dass der letztere schwer einen viel höheren Gehalt an Dextrose aufweisen kann als das Blut selbst.

Gallensäuren, Gallenfarbstoffe und Harnsäure konnten nicht nachgewiesen werden, obwohl die letztere nach Jaksch (55) und Naunyn (56) ein constanter Befund sein soll.

Einen wichtigen Punkt bei der Analyse der milchigen Ergüsse und ihrer Charakterisirung bildet die Untersuchung des Aetherextractes, gewöhnlich als Fett aufgefasst. Schon betreffs seiner Menge ist es bezeichnend, dass diese stets eine sehr geringe ist. Sie schwankt bei den verschiedenen Fällen von 0,17 ‰ bis ca. 3 ‰. So betrug sie hier im 2. Falle nur 0,684 ‰. Dort aber, wo man entweder eine thatsächliche Chylusbemengung auf Grund des Sectionsergebnisses anzunehmen in der Lage ist oder wo gleichzeitig eine wirkliche Fettbildung durch degenerativen Zerfall der Zellelemente stattgefunden hat, dort wird auch der Fettgehalt etwas ansteigen und kann selbst bis 1 Proc. betragen. (Sécrétan.) Sie stieg auch hier im 1. Falle, wo eine geringe Chylusbeimengung nicht unwahrscheinlich ist, auf 3,85 ‰. In den meisten Fällen liegt sie aber unter 1,5 ‰, der untersten Grenze, welche nach Letulle (57) noch nöthig ist, damit die Fettemulsion die Flüssigkeit trüben könnte. Es ist gewiss richtig, wenn Senator (58) sich dahin äussert, dass die Menge des Fettes im Transsudate nicht entscheidend ist für oder gegen seinen chylösen

Ursprung, da der Fettgehalt des letzteren doch sehr schwankend ist und nur von der jeweiligen Nahrung abhängt, wie dies u. A. auch die Untersuchungen von Munk und Rosenstein beweisen (mit 0,6 ‰ Fett im Hunger). Zumeist aber liegt denn doch der Fettgehalt derselben viel, viel höher. Andererseits möge aber wieder auf das eigenthümliche Verhalten gegen Aether hingewiesen werden, das sie, wie früher erwähnt, von den nur durch Fettemulsion getrübten Flüssigkeiten scharf unterscheidet. Zudem liegt der Fettgehalt des normalen Blutserums zwischen 1—7 ‰, nach Engelhardt (59) 1,7—1,9 ‰, nach Bönninger (60) selbst bis 8,5 ‰, also höher als in den meisten hierher gehörigen Fällen. Trotzdem war das untersuchte Serum stets klar und nicht getrübt.

Den Hauptantheil des Aetherextractes nimmt Neutralfett ein. Die Constanten desselben, die im Falle I gefunden worden waren, weichen zum Theil nicht unerheblich ab von denen, welche für thierische und menschliche Fette gefunden wurden. Die Farbe war bräunlich gelb, fettig glänzend, seine Consistenz bei gewöhnlicher Temperatur fest. Der Erstarrungspunkt lag bei ca. 28°, der Schmelzpunkt bei 38—39°. Nun ist der Aggregatzustand des menschlichen Fettes bekanntlich abhängig von seinem mehr oder weniger hohen Oelsäuregehalt, wie aus den Arbeiten von Langer (61), Knöpfelmacher (62) u. s. w. ersichtlich ist, so dass ein höherer Schmelzpunkt des ganz homogenen Fettkuchens ceteris paribus auf einen niedrigeren Oelsäuregehalt schliessen lässt. Der hier gefundene liegt höher als der des gewöhnlichen menschlichen Fettes, welcher nach Mitchell (63) bei 17,5°, nach Neumeister (64) bei 25° liegt. Er nähert sich dem des kindlichen Fettes, dessen Schmelzpunkt um 40° sich bewegt, weil dasselbe eben ölsäureärmer ist.

Die Säurezahl beträgt 14,7 und liegt hoch, wie sie z. B. auch von Lindemann (65) und Taylor (66) bei Degenerationsfett gefunden wurde. Sie weist hin auf eine grössere Menge freier Fettsäuren, als dem normalen Fette eigen ist. Denn für das letztere giebt Mitchell an 6,3, Lindemann 7,3, Taylor 6,8.

Die Verseifungszahl beträgt 186,38, die Aetherzahl 171,68. Beide liegen niedriger als jene für normales Fett (195, 202,3 218,8 und 188,7, 195,0, 212,0 nach Mitchell, Lindemann und Taylor). Sie nähern sich den Werthen, wie sie Taylor für das Degenerationsfett der Leber gefunden hat, stehen aber weit ab von den von Lindemann für das Degenerationsfett beobachteten Zahlen von 257,4, resp. 239,05. Von den sich hieraus ergebenden Grössen scheint das Molekulargewicht der Fettsäuren von 289,33 etwas hoch, doch er-

laubt dasselbe keinen Schluss auf die Herkunft des Fettes zu machen. Denn es ergeben sich schon zwischen den Zahlen des Molekulargewichtes, aus den Aether- und Verseifungszahlen berechnet, bei den einzelnen Autoren betreffs des normalen Fettes grosse Differenzen (z. B. 275,4 bei Mitchell gegen 244 bei Taylor), noch grösser aber sind sie bei pathologischen Fetten (z. B. so nach Lindemann beim Degenerationsfett des Herzmuskels 207,48, bei dem einer atrophischen Leber nach Taylor 300,8!)

Der Fettsäuregehalt beträgt 96,123 Proc. Er zeigt eine ganz geringfügige Steigerung gegen den des normalen Fettes (95,74 Proc. nach Mitchell, 95,213 Proc. nach Taylor, 95,573 Proc. nach Erben (67) im Chylusfett). Aber auch derjenige, wie er von Lindemann und Taylor in pathologischen Fetten gefunden wurde, weist keine überaus grossen Differenzen auf (94,6 Proc. nach Lindemann, 96,25 Proc. nach Taylor).

Dagegen ist der Gehalt des extrahirten Fettes ein grosser an freien Fettsäuren; er beträgt 8,519 Proc. Der des Fettes aus dem normalen Fettgewebe beträgt nach Mitchell und Taylor 3,3 bis 3,4 Proc., im Chylusfett nach Munk-Rosenstein und Erben 1,68 Proc.; viel höhere Zahlen finden sich aber nach Lindemann und Taylor im Degenerationsfett, nämlich 9,9 Proc. und 7,8 Proc. entsprechend dem hier beobachteten Werthe. Die Berechnung des Gehaltes an freien Fettsäuren lehrt aber noch etwas anderes.

Bei der Auswerthung der vorstehenden Zahlen wurde von der Voraussetzung ausgegangen, dass die freien Fettsäuren die gleiche Zusammensetzung und somit das gleiche mittlere Molekulargewicht haben, wie die des Neutralfettes und der Gesammtfettsäuren, was, da es sich hier doch mehr weniger um Vergleichszahlen handelt, weniger in Betracht kommt und auch für die ranzigen Fette nach Thum gestattet ist. Das trifft hier aber nicht zu. Denn berechnet man den Gehalt an freien Fettsäuren nur aus der Säure- und Verseifungszahl, unter der Voraussetzung des gleichen Molekulargewichtes wie das der Gesammtfettsäuren, so erhält man einen viel niedrigeren Werth (ca. 7,5 Proc.). Es zeigt sich somit, dass die Mengenverhältnisse der freien Fettsäuren verschieden sind von denen im Neutralfett.

Hervorgehoben zu werden verdient aber die wohl zweifellose Anwesenheit eines Gemenges von Monoxystearinsäuren. Ihre Menge betrug nach der Reinigung 0,6 Proc. des gesammten Aetherextractes, dürfte aber, da mit kleinen Quantitäten gearbeitet wurde und daher Verluste sehr leicht möglich waren und stark in die Wagschale fallen, bedeutend grösser gewesen sein.

Als erster hat Erben (l. c.) sie im menschlichen Chylus mit Sicherheit nachgewiesen. Doch finden sich Hinweise auf ihre Gegenwart schon vorher bei Lindemann, der nämlich beschrieb, wie bei der Destillation des Degenerationsfettes mit dem Wasserdampfe eine grössere Menge einer wasserunlöslichen Säure überging, die krystallinische Massen bildete und bei 50,5—52,0 ° schmolz. Bei dem Infiltrationsfett will er dies nicht beobachtet haben. Es würde dies entsprechen dem Umwandlungsproducte der Monoxystearinsäure, nämlich dem Stearolacton (S = 51,2°). Diese Monoxystearinsäuren gehen aus der Oelsäure hervor, und zwar nimmt Erben für das Chylusfett an, dass Bacterien und Fermente im Darme diese Oxydation der Oelsäure herbeiführen. Auch hier liegt es nahe, ihre Entstehung auf eine fermentative Wirkung der Körperzellen zurück zu führen. In ihrer Anwesenheit etwa einen Fingerzeig zu erblicken, dass sie nur wegen einer Beimengung von dem Chylus entstammenden Fett hier gefunden wurden, geht nicht an. Denn bei Versuchen, welche mit der zweiten Ascitesflüssigkeit angestellt wurden, aber hier nicht weiter besprochen werden, liess sich aus dem alkoholischen Auszuge der durch Thonzellenfiltration von der Eiweisstrübung befreiten Flüssigkeit ein Fett gewinnen, das gleichfalls in der Wärme filtrirt, einen krystallinischen Rückstand auf dem Filter liess, welcher das analoge Verhalten wie die hier beschriebenen bot. Da aber diese Säuren sich von der Oelsäure ableiten, so könnte sich dadurch eine Verringerung des Oelsäuregehaltes, resp. eine Verminderung der Jodzahl zum Theile verständlich machen.

Von den sonstigen Bestandtheilen des Aetherauszuges wurde Cholesterin in beiden Fällen wegen zu geringer Mengen des Materials nur qualitativ mit Sicherheit nachgewiesen, desgleichen Lecithin, das im Aetherextracte überhaupt in quantitativ bestimmbarer Menge nicht enthalten war. Bei dem 2. Falle konnte überdies noch Milchsäure in Form des Zinksalzes isolirt werden. Die Anwesenheit dieser wurde in Transsudatflüssigkeiten bereits von Gmelin und später, bei Analyse eines Cysteninhaltes, von Maly (68) bewiesen, und zwar handelt es sich hierbei stets um die Fleischmilchsäure.

Zum Schlusse der Besprechung der fettähnlichen Substanzen wäre noch eine kurze Betrachtung zu widmen demjenigen Lecithin, das aus dem theils durch Filtration, theils durch Fällung mit Ammonsulfat erhaltenen Eiweissniederschlage, dem Globulin, durch Alkoholextraction entzogen werden konnte. Auf die Bedeutung des Umstandes, dass dasselbe von dem Eiweiss nicht durch lange Aethereinwirkung, wohl aber durch kochenden Alkohol getrennt werden konnte, soll erst nach der Besprechung des Eiweisses der Transsudatflüssigkeit näher eingegangen werden. Hier kommt bloss seine Menge zunächst in Betracht, die allerdings nur im 2. Falle bestimmt wurde. Sie beträgt annähernd 0,969 g in 1000 g Flüssigkeit, entsprechend 0,0851 g P_2O_5, also etwas mehr als die Hälfte der gesammten Phosphorsäure (0,187 g). Soviel aus zugänglichen Analysen

von Ergüssen u.s.w. zu ersehen ist, schwankt seine Menge, allerdings zumeist immer aus dem Fettgemenge bestimmt, von den geringsten Spuren bis 2 0/00 und zwar finden sich die grösseren Mengen zumeist in den Chylushaltigen Flüssigkeiten, wie denn Munk-Rosenstein seine Menge bis zu 1/4 des Aetherextractes ansteigen sahen. Die hier gefundene Quantität erreicht aber schon immerhin eine ganz beträchtliche Höhe. Von Interesse sind auch gewisse Verhältnisszahlen, die sich beim Vergleiche des Lecithins zum Cholesterin und Fett einerseits und zum Cholesterin und Eiweiss andererseits ergeben. So fanden z. B. im Chylus:

	Lecithin	: Cholesterin	: Fett.
Hoppe-Seyler	1	: 1,35	: 8,6
Haasebroeck	1	: 1,9	: 6,1
Munk-Rosenstein . . .	1	: 1	: 12
Paton (69)	1	: 1,6	: 66,0

In den in Betracht kommenden Ascitesflüssigkeiten kann, da sowohl von Gross und von Mitchell-Mattirolo, als auch im vorliegendem 2. Falle allein das Fett und Lecithin bestimmt wurden, nur der Vergleich zwischen diesen beiden Grössen gezogen werden, wenn man nämlich speciell im Falle II die vom Eiweiss getrennte Lecithinmenge mit dem aus dem gleichen Flüssigkeitsvolumen durch Aether ausziehbaren Fette in Verhältniss zu einander setzt, wobei der unbestimmbare Lecithingehalt des letzteren vernachlässigt werden kann. Die Verhältnisszahlen würden sich dann stellen wie:

	Lecithin	: Fett.
Gross	1	: 4,3
Michele Mattirolo	1	: 3,6
"	1	: 6,3
"	1	: 2,8
"	1	: 6,4
"	1	: 3,9
"	1	: 7,3
"	1	: 6,5
"	1	: 1,5
Bernert	1,58	: 1

Unter allen Befunden würde sich also allein in dieser letzten Beobachtung das auffallende Verhältniss ergeben, dass der Lecithingehalt grösser ist, als der des mit Aether extrahirbaren Fettes überhaupt, was wegen eines später zu erörternden Umstandes schon hier hervorgehoben zu werden verdient.

Die Verhältnisszahlen zwischen Lecithin, Cholesterin und Eiweiss, bezw. zwischen Lecithin und Eiweiss stellen sich bei den gleichen Autoren wie folgt:

	Lecithin	: Cholesterin	: Eiweiss	
Hoppe-Seyler . .	1	: 1,35	: 44,0	im Chylus
Haasebroeck . .	1	: 1,9	: 41,0	im Chylus
Paton	1	: 1,6	: 38,0	im Chylus

	Lecithin	: Eiweiss
Gross	1	: 76,2
Michele Mattirolo . . .	1	: 45,6
" . . .	1	: 55,3
" . . .	1	: 33,6
" . . .	1	: 71,3
" . . .	1	: 75,0
" . . .	1	: 51,6
" . . .	1	: 154,2
" . . .	1	: 5,9 (!)
Bernert	1	: 43,3

Es lässt sich indess aus diesen letzteren Vergleichszahlen, die in so weiten Grenzen schwanken, auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung der betreffenden zwischen Albumin und Globulin, kein Merkmal finden, das auf einen innigeren Zusammenhang in den quantitativen Verhältnissen dieser Körper hindeuten würde.

Die bedeutendsten Differenzen zeigt der Eiweissgehalt. Schon bei den 2 hier untersuchten Fällen ist der Unterschied ziemlich gross, im Falle I 15,17 ‰, im Fall II 42,01. Berücksichtigt man die anderen Beobachtungen, so ergeben sich Schwankungen 1,625 ‰ bis 97 ‰ (bei Apert). Diese sind so regellos, dass es kaum angeht, überhaupt einen Mittelwerth zu nominiren. Für die Beurtheilung des Eiweissgehaltes gelten nach Runeberg (70) folgende Punkte: der zum Erguss führende pathologische Process, der Eiweissreichthum des Blutes resp. der Ernährungszustand des Individuums, die Dauer des Bestehens des Ergusses und schliesslich eine eventuell vor sich gehende Resorption desselben. Von diesen Gesichtspunkten aus sind auch hier die angeführten Werthe abzuschätzen. So zeigen alle jene Fälle, in welchem entzündliche, durch Tuberculose oder Carcinom erzeugte Ergüsse aufgetreten waren, einen höheren Eiweissgehalt, der aber beeinflusst erscheint durch den jeweiligen Grad der gleichzeitigen Kachexie. So ist man wenigstens gezwungen, sich die Schwankungen zu erklären, mangels einer gleichzeitigen Eiweiss-

bestimmung im Blute. Wenn Apert bei seinem Kranken einen sehr hohen Eiweissgehalt in der Punctionsflüssigkeit fand, so dürften sich hierbei 2 Momente combinirt haben, nämlich der durch Stase ohnehin erhöhte Eiweissgehalt, der noch durch den bei der Autopsie erhobenen chron. entzündlichen Process des Peritoneums gesteigert wurde.

Auch das Mischungsverhältnis der beiden den Eiweissbestand hauptsächlich ausmachenden Körper, des Globulins und Albumins, ist ein recht verschiedenes und wechselndes. Im Falle I stellt es sich wie 1 : 4,9, bei der ersten Analyse aber wie 14,5 : 1!, im Falle II wie 1 : 3,3. Nach Hoppe-Seyler lautet es im Serum des Blutes 1 : 1,5, also sind die vorliegenden Transsudatflüssigkeiten globulinärmer. Bei den anderen Autoren ist der Eiweissquotient (durch Division des Globulinwerthes in den des Albumins erhalten) theils noch viel grösser, theils viel kleiner. So findet sich bei Michele-Mattirolo ein solcher von 8,2, bei Sainton dagegen 0,87 (Gl : A = 1 : 14,1), Ceconi 0,76 (Gl : A = 1,3 : 1) und endlich bei Ascoli gar 0,52 (Gl : A = 3,37 : 1,73). Es wechselt also der Globulinreichthum bei den einzelnen untersuchten Flüssigkeiten in hohem Grade. Es steht dieser Befund zunächst mit der Angabe Hoffmann's (71) im Widerspruche, dass der Eiweissquotient nur in engen Grenzen schwanke. Während er als Minimum 0,65 und als Maximum 2,46 findet, lauten diese Grössen hier 0,52 und 8,2. Auch aus den Bestimmungen Fichtner's (72) lässt sich nach den zu erhaltenden Eiweissquotienten, die zwischen 1 und 85! sich bewegen, der äusserst schwankende Globulingehalt in Ascitesflüssigkeiten ersehen.

Dagegen zeigt sich der Eiweissquotient auch hier vollkommen unabhängig von dem Gesammteiweissgehalte; ob auch die Ansicht Hoffmann's hier zuzutreffen scheint, dass mit stärkerer Kachexie das Blut und auch die Transsudate globulinreicher würden, lässt sich mangels dahinzielender Angaben nicht eruiren. Denn wollte man hier in den analogen Fällen den Eiweissgehalt, wie früher erwähnt, gewissermaassen als einen Fingerzeig verwenden, so lässt sich allerdings mit niedrigem Eiweissgehalt bisweilen ein niedriger Eiweissquotient als Ausdruck einer Globulinanreicherung finden, oft aber auch wieder das umgekehrte. Keinesfalls aber deducirt sich aus den regellosen Befunden ein irgendwie constantes Verhältniss, das einen Schluss zuliesse auf die Natur des pathologischen Processes oder gewisser daraus sich ableitender Eigenthümlichkeiten der Flüssigkeit.

Das durch Aussalzen erhaltene Albumin bot alle charakteristischen ihm zukommenden Eigenschaften. Es bildete in Wasser voll-

kommen klare Lösungen, gab die betreffenden Fällungsreactionen und zeigte eine Coagulationstemperatur von ungefähr 77° C., wie sie dem sogenannten Serumglobulin β eigen ist. Seine untere Fällungsgrenze liegt entgegen den Angaben von Kauder (73) etwas zu niedrig, nämlich bei Zusatz von 5 ccm Ammonsulfatlösung gegen 6,4 ccm Salzlösung zu 2 ccm Eiweisslösung, was aber in ungenügendem Dialysiren vor Anstellung der Probes eine Erklärung findet.

Das Globulin, das speciell im Falle II einer genaueren Untersuchung unterzogen wurde, gab, wie erwähnt, mit Wasser, Salzlösungen auch nach Zusatz von Alkali oder Säure keine klare Lösung, sondern eine milchig weisse, undurchsichtige Flüssigkeit. Von dem abgesehen bot es alle dem Globulin eigenthümlichen Reactionen. Seine obere Fällungsgrenze entsprach genau der von Kauder angegebenen, nämlich bei Zusatz von 3,6 cm Ammonsulfatlösung, durch Dialysiren konnte es als ein flockiger Niederschlag gefällt werden, während die oben stehende Flüssigkeit sich klärte. Zusatz von Magnesiumsulfat fällte das Globulin vollkommen, und bei Zusatz von etwas Essigsäure entstand gleichfalls eine Fällung. Auch die Coagulationstemperatur von 73—74° entsprach ziemlich der für Globulin erforderlichen (75° C.). Betreffs der Coagulationstemperatur haben Micheli und Mattirolo bei ihren Globulinniederschlägen Proben angestellt, dieselbe aber stets niedriger gefunden, zwischen 65 bis 70° schwankend, nur einmal bei 73°, Sorgente fand sie bei 72°. Doch beeinflussen Salzgehalt und Eiweissmenge sehr stark die Fällung in der Hitze, sodass die beobachteten Differenzen in diesen Umständen vollkommen ihre Aufklärung finden.

Diesem Globulin konnte durch heissen Alkohol eine beträchtliche Menge Lecithins 10,02‰ (oder 0,884 Proc.) entzogen werden, nachdem vorherige langdauernde Extraction mit kaltem, siedendem Aether und kaltem Alkohol keinen Erfolg hatte. Es erinnert dies an die Ausführungen Hoppe-Seyler's (74) über das Vitellin, dem durch Alkohol Lecithin entzogen wird, und das hierdurch einer Spaltung unterliegt, aus welchem ferner mit verdünnter Salzsäure eine sich bald durch Lecithin trübende Lösung bildet. Weiteres konnte Hoppe-Seyler aus einer Hydrocelenflüssigkeit mittelst Kohlensäure einleiten, oder starker Verdünnung mit Wasser und etwas Essigsäure eine in Kochsalzlösung sich lösende Substanz erhalten, welche gleichfalls an warmen Alkohol Lecithin abgab, und an 7,53 % P_2O_5 enthielt. Auch Osborn und Campbell (75) erhielten mit Chlornatriumlösung aus dem Eidotter einen Körper, den sie Lecithin-

nucleovitellin nannten, der gleichfalls erst an Alkohol sein Lecithin abgiebt und globulinähnliche Eigenschaften besitzt. Auch sie halten ihn für die Verbindung eines Proteins mit Lecithin, dessen letzteren Menge 15—30 Proc. ausmacht. Schliesslich wäre noch hinzuweisen auf das Lecithalbumin Liebermann's (76), das auch nur beim Kochen mit Alkohol Lecithin abspalten soll. In Anbetracht dieser Befunde ist natürlich der Gedanke naheliegend, dass das hier erhaltene Globulin in einer mehr weniger festeren Bindung mit Lecithin steht, und dadurch vielleicht in einem oder dem anderen Charakterzuge modificirt wird.

Damit bietet sich ein natürlicher Uebergang zur Frage nach dem Grund der Trübung nicht fettiger Ergüsse. Diese wurde von den verschiedenen Beobachtern in verschiedener Weise beantwortet. Als einer der ersten hat sich Quincke dahin ausgesprochen, dass diese Trübung von einer molekular vertheilten albuminösen Substanz herrühre, weil die Trübung mit Aether nicht verschwindet und unter dem Mikroskope sich feine Körnchen zeigen, die nach Aetherzusatz nicht wie die Fettstäubchen zu grösseren Tröpfchen zusammenfliessen und sich mit Osmiumsäure nicht schwarz färben. Aehnlich äussern sich auch Sainton, Achard u. A. Dagegen sehen Gross und weiter Michele und Mattirolo in ihrer ersten Publication den Grund in der Anwesenheit von Lecithin. In letzterer Zeit nun sind Untersuchungen von Ascoli und anschliessend von Michele und Mattirolo erschienen, die ihre frühere Erklärung verliessen und gleich dem ersteren eine molekulare Veränderung des Globulins, einen anderen Aggregatzustand dieses Eiweisskörpers, als den wahren Grund der Trübung erkannten. Ihnen schliesst sich jüngst Sorgente an, und mit ihrer Erklärung stimmen auch die bei den zwei hier beobachteten Fällen erhobenen Befunde überein.

Was nun zunächst die Methode der ersten Untersuchungen von Michele und Mattirolo und Gross betrifft, so wäre Folgendes zu bemerken: Da Michele und Mattirolo bei zwei Bestimmungen einen verhältnissmässig hohen Lecithin- (0,25 — 0,52 ‰) und geringen Fettgehalt fanden, so vermutheten sie in dem ersteren den Grund der Trübung. Als bestätigende Reactionen versetzten sie seröse Transsudate mit alkoholischen Lecithinlösungen, wodurch diese sich trübten schon bei einem Lecithingehalte von 0,159 ‰, andererseits zogen sie den durch Alkoholfällung aus der Transsudatflüssigkeit erhaltenen Eiweissniederschlag mit heissem Alkohol aus, und engten das klare alkoholische Filtrat ein. Beim Verjagen des

Alkohols bis auf geringe Mengen trübte sich der Rückstand in Folge des sich ausscheidenden Lecithins.

Was nun zunächst gleich diesen letzten Versuch betrifft, so erklärt sich derselbe sehr leicht nach den hier gefundenen Resultaten; es wurde eben, wie bei der Globulinfällung, das Eiweiss von dem verbundenen Lecithin getrennt und in Folge der Denaturirung der Proteine das eigenthümliche Verhalten der Globuline der Erkenntniss entzogen. Die Trübung seröser Transsudate durch geringe Lecithinquantitäten findet ferner seine Erklärung darin, dass eben Lecithin Eiweiss zu fällen vermag (s. Botazzi, Physiolog. Chemie. I. S. 168).

Auch Gross ging in ähnlicher Weise vor. Nach dem Kochen des Transsudates mit Alkohol und Abscheidung des Eiweisses trübte sich das klare Filtrat beim Einengen nach dem Verjagen des Alkohols aus dem gleichen Grunde wie bei Micheli und Mattirolo. Wurde die Punctionsflüssigkeit der Verdauung unterworfen, so kam es zur Abscheidung einer wolkigen, in Alkohol oder warmem Aether löslichen Substanz, die sich als Lecithin manifestirte. Der gleiche Befund wurde, wie früher auseinandergesetzt ist, bei der Globulinfällung erhoben, indem das der peptischen Einwirkung widerstehende Lecithin erhalten blieb, das Globulin aber dadurch getrennt und verdaut wurde. Der dritte Versuch ist ebenfalls nicht beweisend. Denn wenn das Lecithin dadurch zur Abscheidung gebracht wird, dass die Flüssigkeit „stark“ alkalisch gemacht wird mit Lauge, so war dies nur möglich, weil seine Verbindung mit dem Globulin gelöst wurde.

Aus dieser kurzen Kritik erhellt, dass dem Lecithin allein nicht die Schuld beigemessen werden kann, milchiges Aussehen von Ergüssen herbeizuführen, und in der That haben auch die folgenden Untersuchungen namentlich von Ascoli dies in anscheinend einwandsfreier Form bewiesen. Da ihm weder mit Aether oder Chloroform noch durch Filtration eine Aufhellung der Flüssigkeit gelang, eine solche aber sofort unter Abscheidung des Eiweisses durch Kochen, so ging er daran, dasselbe mit Salzfällung zu versuchen. Diese ergab nun, dass hierdurch ein Protein von den Eigenschaften des Serumglobulins gefällt werde, das bei Wiederauflösung eine milchige Flüssigkeit darstellte, durch Dialysiren zum grössten Theil niedergeschlagen wurde, und sich darnach bei einem leichten Ueberschuss von Säure oder Alkali, oder nach Zusatz von $1/3$—$1/2$ Volumen gesättigter Kochsalzlösung vollkommen klar löste, und dessen Gerinnungstemperatur 70—71° betrug. In der von Eiweiss durch Kochen befreiten Flüs-

sigkeit liess sich noch ein Körper durch Fällung mit Alkohol abscheiden, welcher einem Glycoproteid, der Mucoidsubstanz Hammarsten's, entsprach.

Zu dem gleichen Resultate gelangten auch Micheli und Mattirolo in ihrer nächstfolgenden Arbeit, ja sie konnten sogar durch Dialyse der Ascitesflüssigkeit selbst eine Fällung der Globuline und ein klares Filtrat erzeugen. Aber sie heben bereits das beachtenswerthe Factum hervor, dass sich in einem Falle trotz langer Aetherextraction des Globulinniederschlages durch heissen Alkohol eine ätherlösliche Substanz entziehen liess, welche bis 2,38 Proc. der Trockensubstanz ausmachte.

Da Hammarsten (41) in einer Reihe von Ascitesflüssigkeiten eine eigenthümliche Substanz, Mucoidsubstanz genannt, entdeckt hatte, deren Lösung nach dem Dialysiren opalisirte wie Glycogenlösungen und auch Ascoli eine solche nachwies, so käme eventuell auch diese in Betracht zur Erklärung des milchigen Aussehens, wie denn auch Lion ihr dies thatsächlich zuschrieb. Indess spricht der Gang der Analyse schon dagegen. Denn diese wird erhalten, wenn man nach der Entfernung des Eiweisses durch Kochen das Filtrat mit Alkohol fällt. Nun war aber mit dieser Procedur bereits eine Klärung der Flüssigkeit erfolgt, so dass ihr, zumindest in den meisten Fällen, nicht die Schuld zugemessen werden kann. Auch passen die ferneren Eigenschaften dieser Substanz nicht zu den hier bestehenden Verhältnissen. Sie ist sehr leicht löslich in einer minimalen Spur Alkali, ihre Lösungen sind nicht trübe und opalisirend, werden erst beim Dialysiren trübe und geben mit Essigsäure einen im Ueberschuss schwer löslichen Niederschlag, mit Essigsäure und Ferrocyankalium dagegen eine im Ueberschuss des Fällungsmittels leicht lösliche, flockige Ausscheidung. Ferner spaltet sie, mit 2 proc. HCl gekocht, ziemlich viel reducirende Substanz ab, weshalb auch die Ascitesflüssigkeiten schon selbst, nach Hammarsten, eine sehr deutliche Trommer'sche Probe geben, und deshalb sowie wegen ihres opalisirenden Aussehens zunächst den Verdacht auf Anwesenheit von Glycogen erweckten. Wenn nun Lion deshalb eine derartige Verbindung als Grund des milchigen Aussehens vermuthet, weil das durch Alkohol erzeugte Coagulum in alkalischem Wasser gelöst und sodann mit starken Säuren gekocht nebst einem Eiweissniederschlage eine in Lösung gebliebene, kupferreducirende Substanz gab, so ist diese Beweisführung nicht maassgebend. Denn fürs erste sind auch die durch Alkohol coagulirten Eiweisskörper bei nicht zu langer Einwirkung dieses Fällungsmittels nicht unlöslich, namentlich in alkalischem

Wasser, und weiter ist bekannt, dass die meisten derselben mit starken Säuren gekocht eine reducirende Substanz abzuspalten vermögen, wie Mörner unter Anderem auch von den Globulinen nachgewiesen hat.[1])

Nachdem man also in der Lage ist, in den Globulinen mit grösster Wahrscheinlichkeit allein die das milchige Aussehen bedingende Substanz zu sehen, so wirft sich die weitere Frage auf, welche Factoren sie in einigen, von dem gewöhnlichen abweichenden Eigenschaften, insbesonders in ihrem Lösungsvermögen geändert haben.

Wenn auch über diesen Punkt die verschiedenen Aeusserungen nicht in allen Details übereinstimmen, so ist denn doch die Anschauung die verbreitetste, dass es sich nicht um eine specielle Art von Globulin handelt, sondern nur ein veränderter Aggregatzustand des Serumglobulins vorliegt. In welcher Weise dieser aber herbeigeführt wird, darüber finden sich bei den einzelnen Autoren verschiedene Meinungen. Ascoli sieht den Grund in einem langen Aufenthalt des normalen Globulins in einem Menstruum, welches die Bedingung seiner Löslichkeit ändert, weil in Anlehnung an die Ausführungen Hammarsten's über das Paraglobulin (77) schon geringste, chemisch nicht nachweisbare Aenderungen im Salzgehalte, der gegenseitigen quantitativen Verhältnisse oder des Kohlensäuregehaltes die Löslichkeitsgrenzen verschieben. Michele und Mattirolo folgen mehr der Ansicht Duclaux (78) über den Gerinnungsprocess und erklären die Erscheinung als eine Modification des Globulins durch einen Verdichtungsvorgang, eine vermehrte molekulare Adhäsion, die zu einer Aggregation der Molekel führt. Diese sich bildende Coalescenz der Theilchen wird eben sichtbar als unbestimmte Trübung, ähnlich wie sie beim allmähligen Erwärmen von Eiweisslösungen auftritt und die die beiden Autoren auch durch Erwärmen von Globulinlösungen experimentell zu beweisen versuchten. Die Intensität der Trübung des Transsudates ist daher nicht entsprechend dem gesammten Globulingehalte, sondern vielmehr proportional derjenigen Menge dieses Eiweisskörpers, welcher eben die obenerwähnte physikalische Modification eingegangen hat. Nun finden sich neuerer Zeit, speciell in der französischen Literatur, wie auch in der deutschen (z. B. Büchner, Rywosch (77) wieder öftere Hin-

---

1) Talma (Berliner klin. Wochenschr. 1900. 31) hat zwar bei Lebercyrrhose einmal einen milchigen Ascites beobachtet und als Grund der Trübung die Hammarsten'sche Mucoidsubstanz angenommen, jedoch ohne jedwede Angabe über die näheren Eigenschaften dieses Körpers noch die Methode der Untersuchung.

weise, dass im Blutserum sich gleichfalls derartige, nicht von Fett herrührende Trübungen finden und ein milchweisses Aussehen desselben veranlassen. Insbesondere haben Widal und Sicard (80), sowie Castaigne (81) 2 Gelegenheiten hervorgehoben: 1. bei parenchymatöser Nephritis und 2. bei gesunden Personen nach einer reichlichen Mahlzeit, sodass unwillkürlich der Gedankengang naheliegt, dass es sich hierbei um einen der Bildung specifischer Praecipitine ähnlichen Vorgang handeln könnte.[1]) Es ist nun nicht ausgeschlossen, dass bei einem milchigem Serum sich auch ein milchiger Ascites entwickelt, sodass man zwischen beiden Erscheinungen einen engen Zusammenhang annehmen kann, und eine solche Transsudatform nur Theilerscheinung eines Allgemeinzustandes der Körpersäfte ist, wie denn auch Apert sich äussert. Allerdings konnte in dem Falle Achard, auf welchen Apert sich beruft, soweit jener wenigstens in den Bulletins de la société méd. Paris 1896 angeführt ist, ein derartiger Zusammenhang nicht entdeckt werden, da der Autor darin wohl von einem milchigen Ascites spricht, über die gleichzeitige Beschaffenheit des Serums aber sich nicht äussert. Auch die Beobachtung Variot's (82), der zwar bei einem 11jährigen Knaben mit Nephritis gleichzeitig getrübtes Serum, Ascitesflüssigkeit und Urin constatirte, lässt sich hier nicht verwerthen, da über das Verhalten der Trübung im Serum und im Ascites gegen Aether nichts erwähnt ist und andererseits Variot selbst wegen der Klärung des Urins nach dem Schütteln mit Aether die Trübung sowohl im Harn als auch im Serum und Transsudate als durch Fett erzeugt ansieht.[2]) Es hat sich also in der zugänglichen Literatur kein einziger Fall eruiren lassen, wo im Blutserum und einem gleichzeitigen Trans-

---

1) Anschliessend zu erwähnen ist, dass dieses Phänomen auch experimentell insbesondere bei Injection verschiedener Sera oft erzeugt wird.

2) Es wäre dies, soweit ersichtlich, der einzige Fall, wo man eventuell von einem fetthaltigen Ascites durch abnormen Fettgehalt des Blutes (Lipämie) sprechen könnte. Weshalb aber Bahrgebuhr (D. Arch. f. klin. Med. LI) und Rotmann (D. Arch. f. klin. Med. XXXI) die Punctionsflüssigkeit, welche Popham (Dublin Quart. Journ. of med. Scienc. 1854) beschrieb, als einen bei Lipämie entstandenen fetthaltigen Ascites auffassen, ist nicht gut ersichtlich; denn nach dem Sectionsbefunde handelte es sich um nichts Anderes als um eine grosse Dermoidcyste (Teratom. Knochenstücken!!) mit Kystombildung, die auch zu Metastasenbildung am Peritoneum führte. („Mandelgrosse, sackartige, weisse fettige Tumoren mit sehr dünner Wand".) Dass hierbei, bei dem vermuthlichen, in der letzten Zeit erfolgten Durchbruch in den Peritonealraum im Blute der Pfortader „Oeltröpfchen" sich fanden, scheint bei dem Fettgehalte einer Dermoidgeschwulst nicht verwunderlich. Wohl erscheint es aber etwas sonderbar, daraus einen fetthaltigen Ascites in Folge Lipämie zu construiren.

sudate eine nicht durch Fett erzeugte milchige Trübung zu beobachten gewesen wäre, sodass man von einer derartigen, allgemeinen Aenderung der Körpersäfte sprechen könnte. Solange man daher nicht über gegentheilige Befunde verfügt, wird man sich der zweiten Ansicht Apert's anschliessen müssen, dass milchige nicht adipöse Transsudate zumeist der Ausdruck einer gewissen localen Affection sind.

Wie ersichtlich, ist man also anscheinend allgemein der Ansicht, die nicht durch Fett erzeugte Opalescenz seröser Körperflüssigkeiten werde von den Globulinen verschuldet, und zwar durch einen veränderten Aggregatzustand derselben. Doch verdient gerade betreffs dieses letzten Punktes ein Moment Erwähnung und volle Beachtung, nämlich das dem Globulin entziehbare Lecithin. Michele und Mattirolo haben ebenfalls bei einigen ihrer Fälle Lecithinbestimmungen in den Flüssigkeiten gemacht, durch Extraction mit Alkohol und Aether und nachfolgendem Aufnehmen des Verdunstungsrückstandes mit warmem Aether. Sie fanden dabei Lecithinmengen von 0,1835 ‰ bis 0,356 ‰ in zwei milchig getrübten Seris gar 3,46 und 2,28 ‰. Bedenkt man aber, dass sie nicht mit Aether, sondern mit Alkohol extrahirten, und bei anderer Gelegenheit dem lange mit Aether behandelten Globulinniederschlage noch mit Alkohol eine ätherlösliche Substanz, wahrscheinlich Lecithin, in einer Menge von 2,38 % des Trockenrückstandes entziehen konnten, so muss man wohl annehmen, wie in den zwei vorliegenden Fällen, dass das Lecithin sowohl im milchigen Serum wie Transsudate zum grössten Theil mit dem Globulin in Verbindung war. Andererseits sind von verschiedenen Autoren, Hoppe-Seyler, Osborne, Liebermann, Bing (83) u. A., wie bereits erwähnt, mit grösster Wahrscheinlichkeit wirkliche Verbindungen zwischen Proteinen und Lecithinen angenommen worden, die in verschiedener Hinsicht zum Theil grosse Aehnlichkeit in ihrem relativen Verhalten zeigen. Ferner ist Lecithin im Stande, Eiweisskörper aus ihren Lösungen zu fällen. In Anbetracht alles dessen kann man sich der Erwägung nicht verschliessen, dass in dem Lecithin ein wichtiger Grund gesehen werden muss, der mitwirkt zur Aenderung gewisser Charakterzüge der Globuline, sei es, dass dieses sich in einer thatsächlichen chemischen Bindung mit diesem Eiweisskörper befindet, sei es nur in einer Art molekularer Anlagerung, die aber dann das Löslichkeitsvermögen der Globuline verringern, ihren Aggregatzustand modificiren könnte. Damit soll aber nicht in Abrede gestellt werden, dass unter gewissen Umständen nicht auch die Temperatur einen Einfluss

hat, da von einigen Beobachtern berichtet wird, dass die Punctionsflüssigkeit anfangs klar abfloss und erst beim Abkühlen sich trübte.

In welche Kategorie der Transsudate sind nun diese milchigen einzureihen?

In Anbetracht der vorstehenden Besprechung und Analysenresultate gehören sie zu den serösen bezw. serös-entzündlichen Ergüssen. Hierfür spricht nebst andern das Verhalten und die Menge des Trockenrückstandes, des Chlor, der Schwefelsäure, der alkalischen Erden und schliesslich des Fettes. Schon die Mengenverhältnisse dieser Stoffe sprechen mehr für die seröse Natur und gegen einen chylösen Ursprung, von welchem sie sich noch überdies wie von den fettigen Flüssigkeiten durch ihr Verhalten gegen Aether und das Vorhandensein jener eigenthümlichen Globuline unterscheiden, deren Eigenschaften eben früher genau besprochen wurden. Noch wäre rücksichtlich des Fettes zu erwähnen, dass, zumindest bei der vorliegenden Analyse, dasselbe sich in seinen Charakteren mehr demjenigen nähert, welches man als sog. Degenerationsfett bezeichnet.

Sonst wäre zu den meisten Fällen der Tabelle A nichts weiter hinzuzufügen, was nicht bereits bei Besprechung der einzelnen Bestandtheile hervorgehoben worden wäre. Nur der vorliegende Fall I bedarf noch hinsichtlich seiner Auffassung einer kurzen Erklärung. Denn in Anbetracht seines etwas höheren Fettgehaltes sowie des Sectionsbefundes und des gleichzeitigen milchigen Ergusses im Thorax scheint es naheliegend zu sein, ihn als einen chylösen zu bezeichnen. Indess sprechen dagegen so manche Gründe. Wenn auch sein Fettgehalt ein etwas höherer ist, so ist derselbe noch immer viel niedriger, als in den meisten chylösen Flüssigkeiten, wozu noch der Umstand nicht ausser Acht gelassen werden darf, dass der Patient viel Milch zu sich nahm, also eine verhältnismässig fettreiche und sehr leicht resorbirbare Kost. Weiter spricht auch die chemische Untersuchung gegen einen wirklichen chylösen Erguss. Dass bei der constatirten Erweiterung der mesenterialen Chylusgefässe eine geringe Beimengung von Chylus zum Transsudate stattgefunden haben dürfte, wird hierdurch nicht in Abrede gestellt, nur das muss hervorgehoben werden, dass diese den geringsten Einfluss auf die Beschaffenheit der Flüssigkeit gehabt hat, was denn auch aus der ersten Analyse (von Dr. Zdarek) hervorgeht, wo der Fettgehalt nur 0,2 ‰ betrug. Der Umstand, dass im rechten Pleuraraume und später auch im linken gleichfalls ein milchiges Transsudat von derselben Beschaffenheit sich vorfand, kann auch nicht als ein stichhaltiger

Grund für die chylöse Natur angesehen werden. Zunächst fehlte anscheinend jedes Zeichen einer Stauung in den thoracalen Lymphgefässen, da im Sectionsberichte über merkbare Veränderungen an ihnen oder dem Ductus thorac. nichts erwähnt ist. Weiter steht der Befund eines gleichzeitigen milchigen, nicht fetthaltigen Ergusses in abdomine et thorace nicht vereinzelt da, da er von anderen Beobachtern, wie Micheli und Mattirolo, gleichfalls erhoben wurde. Endlich war der Erguss in der linken Pleurahöhle anfangs serös und blieb es auch, als bereits rechts ein milchiger constatirt worden war, und wurde erst lange nachher ebenfalls milchig. Er verhielt sich in dieser Beziehung wie die Transsudate in den Fällen von Lion, Apert, Ceconi u. s. w.

Schwierig oder gar nicht zu beantworten ist aber die Frage nach dem Grunde dieser Erscheinung. Ob das Serum des Patienten milchig war, wurde nicht untersucht; die Pleura, namentlich rechts, war glänzend und nicht verändert. An den Lymphgefässen waren, wie erwähnt, keine auffallenden Veränderungen, nur die Lymphdrüsen der Mediastinums und des Halses tuberculös entartet. Nun ist aber die Tuberculose eine Erkrankung, bei welcher, wie erwähnt, derartige Transsudationen nicht zu selten beobachtet werden, so dass das Zusammentreffen beider hier nicht unbeachtet bleiben darf. In zweiter Linie kämen auch in Betracht Filtrationsvorgänge, da es ja bekannt ist, mit welcher Schnelligkeit selbst corpusculäre Elemente von einer serösen Höhle in die andere hinüber wandern können.

Ueber die semiologische und eventuelle diagnostische Bedeutung dieser milchigen Transsudate lässt sich sehr wenig sagen. Die pathologischen Processe, welche diese begleiten, sind verschiedenster Natur und führen theils zu Stase, theils zu wirklichen entzündlichen Veränderungen.

Ueber die verschiedene Häufigkeit derselben lässt sich nur folgendes anführen:

Tuberculose: 4 Fälle.

Peritonitis tuberculosa: 1 Fall Quincke, 1 Fall Micheli-Mattirolo.

Polysierositis tuberculosa: 1 Fall Micheli-Mattirolo, 1 Fall Ascoli.

Neubildungen 7 Fälle. Sarcoma lienis: 1 Fall Micheli-Mattirolo.

Sarcoma intestin: 1 Fall Bernert I.

Carcinoma pancreatis. 1 Fall Micheli-Mattirolo.

Carcinoma peritonei. 2 Fälle Sainton, Gross.

Carcinoma peritonei et ovarii. 2 Fälle Lion, Bernert II.

Herzaffectionen 5 Fälle. Klappenfehler. 3 Fälle Quincke, 2, Apert.
Pericarditis adhaesiva et Thrombosis cordis. 1 Fall Micheli-Mattirolo.
Concretio pericardii c. cord. 1 Fall Micheli-Mattirolo.
Leberaffectionen 6 Fälle. Cirrhosis hepatic. 3 Fälle Micheli-Mattirolo. 1 Fall Méhn.
Cirrhosis hepatis c. peritonitite chron. 1 Fall Micheli-Mattirolo.
Hepatitis luetica c. Nephrit. 1 Fall Polyakoff.
Nephritis. 1 Fall Méhn.
Ohne Diagnose 5 Fälle (Quincke, Achard, Ceconi, Stevenson, Micheli-Mattirolo).

Es ist hieraus zu ersehen, dass eine Bevorzugung eines speciellen pathologischen Processes nicht vorzuliegen scheint, soweit bis jetzt das Material sich überblicken lässt. Zu den am wenigsten beobachteten Krankheiten mit diesem milchigen Ascites gehört noch die Nephritis, obwohl mit Rücksicht auf die Angaben der französischen Autoren über das hierbei concommittirende milchige Serum ein häufigeres Auftreten geradezu erwartet werden sollte. Es mag dies wohl darin liegen, dass man sich bei acuten und subacuteu parenchymatösen Nephritiden nicht so schnell entschliesst, eine Punction vorzunehmen.

In der Tabelle habe ich (unter B.) eine Anzahl von Fällen zusammengestellt, welche vielleicht hier zu berücksichtigen sind. Es sind das solche, bei welchen entweder die chemische Untersuchung eine mangelhafte war, so dass nur aus wenigen Angaben vermuthungsweise ein nicht fetthaltiger Ascites angenommen werden konnte, oder bei welchen der Sectionsbefund oder sonstige Umstände einen chylösen Ascites oder die Vereinigung beider zu rechtfertigen schien, ähnlich also dem hier beobachteten Falle I.

Eine Sonderstellung muss diesen chyliformen, nicht fetthaltigen Ergüssen, für welche Ascoli die ganz treffende italienische Bezeichnung versamenti chilifomri globulinici gewählt hat, eingeräumt werden. Andererseits aber darf man in dieser Beziehung wieder nicht engherzig sein, da, wie überhaupt sehr oft beim Entstehen krankhafter Producte, auch verschiedene Ursachen, pathologische Processe an der Bildung eines solchen Ergusses mitgewirkt haben können, bez. gleichzeitig vorhanden gewesen sein können, deren jeder ihm gewissermassen ein Signum aufdrückt. Man wird sich daher zunächst zu fragen haben, welcher Natur der die Trübung verursachende Körper ist und ob er allein, z. B. das Eiweiss, dieselbe bewirke oder auch

eine hinreichende Menge Fettes da ist. In letzterem Falle wird es sich weiter handeln, den Ursprung desselben zu eruiren, ob es durch Degeneration der Zellen, wie man annimmt, entstanden ist oder aus den Chylusgefässen ausgetreten ist. Aber gerade diese letztere Unterscheidung stösst, wie bekannt, auf grosse Schwierigkeiten, und trotz chemischer und mikroskopischer Untersuchung lässt sich diese Frage oft nicht mit Sicherheit entscheiden. In diesen Fällen wird es angezeigt sein, durch eine Punction in kürzerer Zeit nach der Aufnahme gewisser, leicht kenntlicher Stoffe, sich Gewissheit zu verschaffen, ob Chylus in die Transsudatflüssigkeit übergetreten ist oder nicht. Gegebenen Falles wären auch die chemischen Eigenschaften des extrahirten Fettes zu beachten; denn wenn auch bis jetzt die Ansichten über die Existenz eines sogenannten Degenerationsfettes noch weit auseinandergehen, so scheinen doch, wie sich zumindest in dem vorliegenden Falle gezeigt hat, manche Constanten sich abweichend zu verhalten von denen, wie sie für normales oder Chylusfett bis jetzt gefunden wurden.

Die Ergebnisse der Untersuchung lassen sich in folgende Hauptpunkte zusammenfassen:

1. Es giebt trübe, milchige Transsudatflüssigkeiten, in welchen das eigentliche Aussehen nicht oder nicht allein von emulgirtem Fette, sondern von Eiweiss herrührt, wie sich aus ihrem Verhalten gegen Aether und nach Eiweissfällungen ergiebt.

2. Die Trübung wird verursacht durch Eiweisskörper aus der Gruppe der Globuline, denen durch heissen Alkohol reichliche Mengen Lecithins entzogen werden können.

3. Der Fettgehalt ist ein sehr niedriger. Das Fett in dem hier untersuchten Falle nähert sich in seinen Eigenschaften denen des sogenannten Degenerationsfettes.

4. Die Mengenverhältnisse der anorganischen Verbindungen sind entsprechend den bei serösen Transsudaten beobachteten.

Literatur.

1. Quincke, Ueber fetthaltige Transsudate. Deutsches Arch. f. klin. Med. 16.
2. Derselbe, Ueber die geformten Bestandtheile von Transsudaten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 30.
3. Derselbe, Daselbst.
4. Lion, Note sur un cas d'ascite laiteuse non chyleuse. Arch. de médecine experim. V.

5. Achard. Sur le sérum latescent et l'ascite laiteuse non chyleuse. Bullet. et mém. de la société médic. des hopit. de Paris 1896.
6. Apert, Un nouveau cas d'ascite laiteuse non chyleuse. Bullet. de la société anatomique. Paris 1897.
7. Sainton, Un cas d'ascite latescente non chyleuse. Gazette hébdom. de médecine et de chir. 1897.
8. Ceconi, Sopra un caso di ascite torbida lattescente non adiposa. Rifor. med. 1897.
9. Gross, Ein Beitrag zur Kenntniss der pseudochylösen Ergüsse. Dieses Archiv 44.
10. Micheli und Mattirolo, Beitrag zur Kenntniss der pseudochylösen Ascitesformen. Wiener klin. Wochenschr. 1900; oder Contributo alla conoscenza delle asciti pseudochylosi. Rivicta critica di clinia medica 1900. I.
11. Dieselben, Daselbst.
12. Dieselben, Daselbst.
13. Dieselben, Daselbst.
14. Dieselben, Sui versamenti lattescenti non adiposi. Gazetta degli ospedali 1901.
15. Dieselben, Daselbst.
16. Dieselben, Daselbst.
17. Dieselben, Daselbst.
18. Dieselben, Daselbst.
19. Dieselben, Daselbst.
20. Ascoli, Sui versamenti lattescenti non adiposi. Clinica medica. 1900.
21. Polyakoff, Ueber einen Fall von milchweissem Ascites bei syphilitischer Lebercyrrhose. Berliner klin. Wochenschr. 1900.
22. Stewenson, Guy's Hospital. Rec. 1872 citirt nach Depoix: Contribution à l'étude des épanchements chyliformes au Péritoine. Thèse. Paris 1889.
23. Méhu, Etude sur les liquides pathologiques de la cavité péritonéale. Arch. gén. de méd. 1877.
24. Derselbe, Daselbst.
25. Senator, Ueber Chylurie und chylösen Ascites. Charité-Annalen X.
26. Bahrgebuhr, Ueber Ascites chylosus und chyliformis. Deutsches Arch. f. klin. Med. 51.
27. Derselbe, Chylöser und chyliformer Erguss in Pleura und Pericardium. Deutsches Arch. f. klin. Med. 54.
28. Shaw, Milkyeffusion octureing in serous cavities. Jour. of path. and bact. 1900.
29. Sorgente, Sopra un caso di pleurite chilosa in una bambina di 7 anni. La pediatria X. 1902.
30. Veil, Etude sur la pathogénie des ascites chyliformes. Thèse Paris 1882.
31. Derselbe, Daselbst.
32. Sécrétan, Cas d'epanchement chyliforme du peritoine. Société méd. de la Suisse Romande. Revue médic. de la Suisse Romande 7.
33. Widal et Merklen, Ascite lattescente à leucocythes d'origine lymphatique. Bull. et mèm. de la société méd. des hop. de Paris 1900.
34 Oven Rees, Philosoph. Transact. 1842.
35. Hoppe-Seyler, Lehrbuch der physiol. Chemie.
36. Haasebroeck, Analyse einer chylösen pericardialen Flüssigkeit. Zeitschr. f. phys. Chem. 12.

37. Panzer, Zur Kenntniss der menschlichen Chylusflüssigkeit. Zeitschr. f. phys. Chem. 30.
38. Munk und Rosenstein, Zur Lehre von der Resorption im Darm nach Untersuchungen an einer Lymph-(Chylus-)Fistel b. Menschen. Virch. Arch. 123.
39. Bottazzi, Physiol. Chemie 1902.
40. Hoppe, Ueber seröse Transsudate. Virch. Arch. 9.
41. Hammarsten, Ueber das Vorkommen von Mucoidsubstanz in Ascitesflüssigkeiten. Zeitschr. f. phys. Chem. 15.
42. Ranke, Ueber Punctionsflüssigkeiten. Gerhard u. Müller's Mittheilungen a. d. med. Klinik z. Würzburg. Bd. II.
43. Méhu, Analyse de liquides pleuretiques chargés de matierès grasses. Arch. gén. de méd. 1886.
44. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 1896.
45. Ludwig in Winiwarter's Chylangioma cavernosum in abdomine. Jahrb. f. Kinderheilk. 11.
46. Odenius und Lang, Untersuchung einer menschlichen Lymphe. Nordiskt medicinskt Arkiv 6.
47. v. Zeyneck, Chemische Untersuchung des Inhaltes zweier Lymphcysten. Zeitschr. f. phys. Chem. 20.
48. C. v. Schmidt, Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. 1850.
49. Erben, Die chemische Zusammensetzung des Blutes b. pernic. Anämie. Zur Kenntniss der chem. Zusammensetzung d. lymphäm. Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. 40.
50. Schultz, Ueber den Kieselsäuregehalt menschlicher und thierischer Gewebe. Pflüger's Arch. 84.
51. Rosenbach, Ueber das Vorkommen von Zucker in der Oedemflüssigkeit. Breslauer ärztl. Zeitschr. 1882.
52. Ransom, Vorkommen von Zucker in pathologischen Flüssigkeiten. Centralbl. f. klin. Med. 12.
53. Mya und Graziadei, Gegenwart und Menge der Glycose in serösen und eitrigen Ergüssen und Cystenflüssigkeit. Giorn. della r. acad. med. di Torino. 1888.
54. Pascheles, Ueber den Zuckergehalt pathologischer Flüssigkeiten. Wiener klin. Wochenschr. 1896.
55. v. Jaksch, Ueber die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, Exsudaten und Transsudaten. Zeitschr. f. Heilk. 11.
56. Naunyn, Ueber die Chemie der Transsudate und des Eiters. Du Boys Raymond's Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865.
57. Letulle, Nouvelle observation d'épanchement chyliforme de l'abdomen chez un enfant. Révue de médecine. 1885.
58. Senator, Ascites chylosus und Chylothorax duplex. Carcinom d. Duct. thorac. Charité Annal. 20.
59. Engelhardt, Untersuchungen über den Fettgehalt des menschlichen Blutes. D. Arch. f. klin. Med. 70.
60. Boenniger, Ueber die Methode der Fettbestimmung im Blute. Zeitschr. f. klin. Med. 42.

61. Langer, Ueber die chemische Zusammensetzung des Menschenfettes in verschiedenen Lebensaltern. Monatsh. f. Chemie. 2.
62. Knöpfelmacher, Untersuchungen über das Fett im Säuglingsalter und Fettsklerom. Jahrb. f. Kinderheilk. 45.
63. Mitchell, Zusammensetzung des Menschenfettes. The Analyt. 21.
64. Neumeister, Lehrbuch der phys. Chemie.
65. Lindemann, Ueber das Fett des normalen und fettig degenerirten Herzmuskels. Zeitschr. f. Biologie. 38.
66. Taylor, Beitrag zur Kenntniss der pathologischen Fette. Pflüger's Arch. 81.
67. Erben, Chemische Zusammensetzung des menschlichen Chylusfettes. Zeitschr. f. phys. Chemie. 30.
68. Maly, Analyse einer Ovarialcystenflüssigkeit. Ber. des naturw. medicin. Ver. in Innsbruck. II. Jahrg.
69. Noel Paton, Observations on the composition and flow of chyle from the thoracic duct in man. Jour. of Phys. 11.
70. Runeberg, Klinische Studien über Transsudationsprocesse im Organismus. D. Arch. f. klin. Med. 34.
71. Hoffmann, Globulinbestimmungen in Ascitesflüssigkeiten. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. 16.
72. Fichtner, Globulinbestimmungen in Ascitesflüssigkeiten. D. Arch. f. klin. Med. 44.
73. Kauder, Zur Kenntniss der Eiweisskörper des Blutserums. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 20.
74. Hoppe-Seyler, Ueber das Vitellin. Med. chem. Untersuchungen. 4. Heft
75. Osborne und Campbell, Die Proteide des Eidotters. Journ. amer. chem. soc. 22.
76. Liebermann, Studien über die chemischen Processe in der Magenschleimhaut. Pflüger's Arch. 50.
76. Derselbe, Neuere Untersuchungen über d. Lecithalbumin. Pflüger's Arch. 54.
77. Hammarsten, Ueber das Paraglobulin. Pflüger's Arch. 17 u. 18.
78. Duclaux, Annal. de l'institut Pasteur. 1892/93.
79. Rywosch, Milchig getrübtes nicht fetthaltiges Serum. Wiener med. Wochenschrift. 1901.
80. Widal und Sicard, Opalescence et lactescence du serum de certains albuminuriques. Bull. et mém. de société méd. des hop. de Paris. 1896.
81. Castaigne, Contribution à l'étude du serum lattescente. Arch. gén. de méd. 1897. I.
82. Variot, Ascite lattescente et dichroique chez deux enfants atteints de néphrite chronique. Bull. et mém. de sociètè méd. des hop. de Paris. 1900.
83. Bing, Ueber Lecithinverbindungen. Scandinav. Arch. f. Physiol. 11.

IV.

Aus dem Laboratorium pathologicum der Amsterdamer Universität.

Die Ersetzung physiologischer Kochsalzlösung durch äquimoleculäre Lösungen einiger Natriumverbindungen zur Anwendung nach starkem Blutverlust.

Von

Dr. E. C. van Leersum.

In Anschluss an die Untersuchungen des weiland Prof. Stokvis[1]) theile ich hier einige Experimente mit, welche den Beweis liefern, dass die Athmungsbewegungen nach reichlicher Blutung nicht nur durch Injection einer physiologischen Kochsalzlösung, sondern auch durch aequimoleculäre Lösungen einiger anderer anorganischer und organischer Natriumverbindungen hervorgerufen werden können.

Versuch I. 18. Sept. 1902. Kaninchen. Gewicht 2300 g.

Blutverlust 70 ccm. Nach der Blutung fast unmerkliche, schwache Respiration.

Intravenöse Injection einer Lösung von Natrium-Acetat. Δ 0,56 ^{0} C. Temp. $\pm$ 37 ^{0} C. Quantum 80 ccm. Während der Injection werden die Respirationsbewegungen allmählich tiefer. Nach Beendigung des Versuchs richtet das Thier sich auf, ist aber augenfällig schwach. Zwei Stunden später befindet es sich merklich besser. Am nächsten Tage lässt der Gesundheitszustand nichts zu wünschen übrig und nimmt das Thier gern Nahrung zu sich. Ist am Leben geblieben.

Versuch II. 19. Sept. 1902. Kaninchen. Gewicht 2350 g.

Blutverlust 65 ccm. Nach der Blutung völliges Aufhören der Respiration.

Intravenöse Injection von Natrium-Acetic. Δ = 0,56 ^{0} C. ($\pm$ 2,1 Proc.). Temp. $\pm$ 37 ^{0} C. Quantum 80 ccm. Gleich nach der Operation nimmt das Thier Nahrung zu sich. Ist völlig gesund geblieben.

---

1) Die Ersetzung der physiologischen Kochsalzlösungen durch äquimoleculäre Lösungen von Bromnatrium und Jodnatrium in Experimenten auf überlebende Organe und auf den ganzen Organismus. Herinneringsbundel, Prof. Rosenstein, E. S. 50. 1902 (Holländ.). Der Verdünnungsgrad der Lösungen und der Einfluss derselben auf letalen und toxischen Effect. Kussmaul's Festschrift. Deutsches Archiv f. klin. Med. LXXIII. S. 657.

Versuch III. 26. Sept. 1902. Kaninchen. Gewicht 2050 g.

Blutverlust 46 ccm. Nach der Blutung fast unmerkliche Athmung.

Intravenöse Injection von Sulphas Natricus. $\Delta = 0{,}56^0$ C. ($\pm$ 4 Proc.). Quantum 50 ccm. Nach der Operation läuft das Thier umher. Am nächsten Tage regelmässige Nahrungsaufnahme. Am 8. Oct. todt im Käfig gefunden.

Versuch IV. Kaninchen. 1800 g.

Blutverlust 55 ccm. Nach der Blutung Respirationsstillstand.

Injection einer Solution von Natrium-Nitrat. $\Delta = 0{,}57^0$ C. ($\pm$ 1,4 Proc.). Quantum 70 ccm. Die Athmungsbewegungen beleben sich zusehends. Nach der Operation liegt es anfänglich schlaff hingestreckt. Es erholt sich allmählich. Am nächsten Morgen ist es anscheinend gesund; es frisst in Einem fort.

10. Oct. Exitus.

Versuch V. 27. Sept. 1902. Kaninchen. 2000 g.

Blutverlust 54 ccm. Stillstand der Athmung. Corneareflex abwesend.

Injection ameisensaures Natron. $\Delta = 0{,}56^0$ C. ($\pm$ 1 Proc.) Quantum 70 ccm. Rückkehr der Athmungsbewegungen und der Cornealreflex während der Injection. Nach Beendigung des Versuchs zeigt sich das Thier auffallend krank oder schwach, es liegt anfänglich regungslos darnieder, bald aber beginnt es sich zu bewegen und hebt den Kopf. Am nächsten Tage ist es wohlauf und munter.

Ist leben geblieben.

Die Blutung wurde hervorgerufen durch Oeffnung der Art. carot. ext. Ich liess das Blut fliessen bis die Blutung aus sich selbst aufhörte. Dio Quanta beliefen sich von 46 bis 70 ccm.

Der Blutverlust bewirkte entweder völligen Stillstand der Respiration oder sehr oberflächliche und schwer wahrzunehmende Athmungsbewegungen. Dann wurde in die geöffnete V. jugul. ext. die zur Körpertemperatur erwärmte Lösung unter einem Drucke von etwa 75 ccm injicirt.

Die Salzlösungen hatten eine Gefrierpunkts-Erniedrigung von $0{,}55-0{,}57^0$ C. Die Athmungsbewegungen wurden registrirt mittels eines eng an das Maul schliessenden Käppchens, das durch einen Gummischlauch verbunden war mit den Marey'schen Eclander.

Ausser den genannten Salzen verwandte ich noch propionsaures Natron, citronensaures Natron und milchsaures Natron; ausserdem Traubenzucker, Rohrzucker und Milchzucker. Die Einspritzungen mit citronensaurem Natron schlugen gänzlich fehl; kaum waren einige Cubikcentimeter hineingeflossen, da starb das Thier unter heftigen Krämpfen, ohne dass der geringste Einfluss auf die Athemholung sich bemerklich machte.

Mit milchsaurem Natron gelang es zwar, einige schwache Athmungsbewegungen zu erregen, aber das Thier starb, bevor das Experiment zu Ende geführt war. Einen etwas grösseren Erfolg

hatte ich mit propionsaurem Natron. Der Athem kehrte zurück und das Thier lebte wenigstens noch einige Stunden.

Die Thiere, welche mit Brom- und Jodnatrium injicirt waren, lebten noch ungefähr 24 Stunden.

Das Thier, das mit Dextrose eingesprizt war (Blutverlust 65 ccm), war anfänglich ganz munter. Eine Stunde später lag es still hingestreckt, mit schwerer, tiefer Athemholung. Am folgenden Morgen war der Appetit noch gering, das Thier hat sich aber gänzlich erholt und ist am Leben geblieben. Das mit Rohrzucker injicirte Thier (Blutverlust 54 ccm) zeigte keinerlei Abweichung.

Es fragt sich, ob ein Blutverlust von 50—70 ccm tödtlich genannt werden darf und ob also streng genommen die Rede sein kann von einem lebenserrettenden Erfolg. Langlois und de Varigny behaupten zwar, dass eine Blutung von 30 g ein gesundes Kaninchen tödten kann, meine Untersuchungen aber haben ergeben, dass es einen Blutverlust von 45 ccm ertragen kann, ohne sterben zu müssen. Ueberlässt man alsdann das Thier seinem Schicksale, dann liegt es freilich Stunden lang still, die Athmungsbewegungen sind fast unwahrnehmbar, dennoch kann es sich gänzlich erholen.

Bei meinen Untersuchungen war der Effect der Injectionen überraschend; schon bevor die Einspritzung zu Ende geführt war, waren die Athmungsbewegungen deutlich sichtbar, meistens stärker als beim Anfange des Experiments, was wohl auf den Sauerstoffhunger zurückgeführt werden muss. Die Quanten Blut, die ich abgezapft habe, betrugen meistentheils mehr als 45 ccm, und es ist fraglich, ob die Thiere ohne Hülfe leben geblieben wären.

Aus den vorgenommenen Versuchen ersieht man, dass, was man durch Injection mit physiologischer NaCl-Lösung zu erreichen sucht, nämlich die Aufhebung des Missverhältnisses zwischen Capacität und Inhalt des Gefässsystems, sich auch erzielen lässt durch andere Natriumverbindungen. Dieses darzuthun war vorläufig mein Zweck.

Vielleicht lässt sich durch diese Methode die pharmacodynamische Wirkung einer Anzahl Stoffe auf den thierischen Organismus auf den Grund kommen. Die physische Beschaffenheit der Auflösungen, die, weil sie mit dem Blutserum den gleichen osmotischen Druck haben, für die Blutkörperchen nicht direct schädlich sind, ermöglicht es, die Thiere wenigstens so lange beim Leben zu erhalten, um auszufinden, was aus dem eingespritzten Stoffe wird. Zwar sind zahllose dahin zielende Versuche gemacht worden, jedoch

mit Lösungen, deren Concentration schon als bedenklich erachtet werden darf.

So ergab sich mir, dass die Thiere nach Injection isotonischer Brom- oder Jodnatriumlösungen noch lange genug lebten, um zu zeigen, dass der Körper diese Halogenen hartnäckig festhält. Während der 24 Stunden, die sie noch lebten, war bei diesen Thieren in dem Urin keine Spur von Brom- oder Jod-Alkali zu finden (auf nassem und trocknem Wege untersucht), jedoch liessen sich diese Verbindungen unschwer in den Muskeln nachweisen.

Prof. Stokvis hat sich die Frage gestellt, ob die Ersetzung des NaCl im Blute durch BrNa (JNa) zur Folge habe, dass das NaCl durch die Urine aus dem Körper herausgeführt werde und dass das BrNa sich festsetzte in den Geweben, wie z. B. nach intravenöser Injection grosser Mengen Zucker das Blut dieselben wieder abgiebt u. A. durch Niederlage in die Gewebe.

Künftige Arbeiten sollen der Beantwortung dieser und ähnlicher Fragen gewidmet sein.

Amsterdam, November 1902.

V.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

172. Ueber die Wirkungsgrade narkotisch wirkender, gechlorter Verbindungen der Fettreihe.

Von

Rudolf Zoepffel.

Unter den narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe, wie sie zur allgemeinen Anästhesie für chirurgische Eingriffe angewandt werden, nehmen heute der Aether und das Chloroform die erste Stelle ein. Beide haben, wie man bald nach ihrer Einführung in die Praxis erkannte, Nachtheile, die ihre Brauchbarkeit nicht unerheblich beeinträchtigen. Dieselben bestehen beim Aether in der Hauptsache einmal in seiner grossen Flüchtigkeit, die die Einleitung und Unterhaltung der Narkose erschwert, dann aber auch in der starken localen Reizung der Respirationswege und der dadurch entstehenden äusserst störenden und oft auch gefährlichen Bronchialsecretion. Beim Chloroform sind es die zu fettiger Entartung innerer Organe führende Nachwirkung und vor allem seine hervortretende Wirkung auf Herz und Gefässe. Was speciell diese Herzwirkung angeht, so besteht dieselbe darin, dass die motorischen Ganglien des Herzens, von denen die normalen Pulsationen desselben abhängen, durch dasselbe gelähmt werden. Diese nachtheilige Eigenschaft tritt aber nicht nur beim Chloroform, sondern überhaupt bei allen halogenhaltigen und besonders den gechlorten narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe gegenüber den halogenfreien, aber im übrigen auch hierhergehörigen Inhalationsanästhetica stärker hervor. In der Reihe der chlorhaltigen Verbindungen sind nun wieder Unterschiede vorhanden bezüglich ihres Einflusses auf die Herzthätigkeit. Da Differenzen in dieser Richtung, wenn sie auch geringfügig erscheinen, doch

für eine schlechtere oder bessere Brauchbarkeit von Bedeutung sind, so dürfte es nicht uninteressant sein, die Wirkungsunterschiede einiger dieser Körper zu ermitteln, zumal auch mehrere bereits praktische Anwendung gefunden haben und eines von ihnen, das Aethylchlorid, gerade in neuerer Zeit mehrfach von sich reden macht.

Selbstverständlich müssen die Differenzen ihrer Wirkungsstärke nach der Anzahl der einzelnen Molecüle und nicht nach den absoluten Gewichtsmengen bemessen werden. Als Maasseinheit soll das von Dieballa[1]) bereits als Wirkungseinheit für verschiedene Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe gewählte Chloroform gelten.

Meine Aufgabe war es also, zu bestimmen, wieviel Molecüle dieser Substanzen in einer bestimmten Flüssigkeitsmenge im Verhältniss zum Chloroform eben im Stande sind, Stillstand des Froschherzens zu erzeugen.

Alle Versuche wurden an William's[2]) Froschherzapparat vorgenommen. Als Nährlösung diente die von Albanese[3]) angegebene Kochsalzgummilösung, deren Temperatur auf 18—20° C. gehalten wurde. Ich benutzte lediglich Rana temporania. Die Herzen wurden in der üblichen Weise isolirt unter Abbinden der einzelnen Venen und Einführung einer Canüle in die Aorta. Der auf dem Herzen lastende Druck betrug etwa 25 ccm Wasserdruck, was nach Dreser[4]) der optimalen Belastung entspricht. Die Veränderungen des Herzens wurden graphisch registrirt. Beobachtet wurden: die Pulsfrequenz, die Pulshöhe und der Druck im Herzen. Als letal bezeichnen wir nach dem Vorschlage Dieballa's die Lösung, die innerhalb 30 Minuten diastolischen Herzstillstand erzeugt. In derselben Weise, wie dieser Autor, liess ich das Herz erst solange in der Normallösung arbeiten, bis es sich von der bei der Präparation unvermeidlichen Alteration erholt hatte, d. h. bis die Pulsationen gleichmässig kräftig und regelmässig erfolgten. Erst jetzt wurde das Herz 1/2 Stunde der betreffenden Giftlösung ausgesetzt, um nach Ablauf dieser Zeit wieder von normaler Nährflüssigkeit durchspült zu werden. Dieser Ersatz durch Normallösung hat den Zweck, durch die Erholung des Herzens zu beweisen, dass die an ihm eingetretenen Veränderungen nicht etwa auf Rechnung einer Ermüdung oder eines Absterbeprocesses des Herzmuskels zu setzen sind, sondern der Wirkung der betreffenden Substanz zugeschrieben werden müssen. Bei allen drei Substanzen ging ich stets so vor, dass ich mit schwächeren Lösungen anfing und allmählich zu stärkeren Concentrationen überging.

---

1) Dieses Archiv. 34. 138. 1894. 2) Ebenda. 13. 1. 1881.
3) Ebenda. 32. 297. 1893. 4) Ebenda. 24. 221. 1887.

I. Methylenchlorid oder Dichlormethylen. CH_2Cl_2.

Die ersten Angaben über das Methylenchlorid als Anästheticum rühren von Richardson[1]) aus dem Jahre 1867 her. In dem gleichen und dem folgenden Jahre wurde es vielfach am Menschen angewendet, so namentlich von Gamgee, Marshall, Hollaender, Nussbaum, Junker, Strachau, Millet, Nunneley, Patruban u. a. Tourdes und Hepp in Strassburg stellten 1868 Versuche an Kaninchen an. Einzelne Todesfälle, die in den nächsten Jahren vorkamen, liessen das Mittel trotz der Vertheidigung von Richardson (1869, 1872) und von Miall (1870) zu keiner ausgedehnteren Anwendung kommen, zumal es sich herausstellte, dass die angewendeten Präparate in manchen Fällen überhaupt kein Methylenchlorid enthielten, sondern aus Gemischen von Chloroform mit Alkohol oder Methylalkohol. bestanden.[2])

Ein wirklich reines Präparat (Kahlbaum, Berlin) hatte zuerst Panhoff[3]) in Händen. Er nahm, wie die früheren Autoren, bei Kaninchen und beim Hunde eine Beschleunigung der Herzthätigkeit wahr. Erst kurz vor dem Stillstand der Respiration wurde die Pulszahl geringer. Am Frosch konnte er eine Pulsbeschleunigung in keinem Stadium der Narkose nachweisen. Neben der Zunahme der Pulsfrequenz constatirte Panhoff Erhöhung des Blutdruckes. Nach längerer Inhalationsdauer sinkt derselbe aber, noch bevor das von ihm aufgestellte „zweite Stadium“ der Methylenchloridnarkose beginnt. Mit Eintritt dieses Stadiums sinkt der Blutdruck noch gleichmässig und etwas schneller weiter. Bei Aufhören der Athmung steigt der Blutdruck für einige Secunden, um dann bald auf Null herabzusinken.

Nach den Untersuchungen von Eichholz und Geuter[4]) vom Jahre 1887, bei denen ebenfalls reine Präparate zur Verwendung kamen, bewirkt das Methylenchlorid in gleicher Weise wie das Chloroform eine Verlangsamung der Herzaction, doch ist diese Schädigung des Herzens nach ihnen beim Methylenchlorid viel weniger ausgeprägt als beim Chloroform.

Es folgen nunmehr meine eigenen Versuche:

---

1) Medic. Times and Gazette. 1867. Oct. u. Nov.

2) Die Literatur darüber vergl. bei L. Lewin, die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 3. Aufl. Berlin 1899. S. 74.

3) Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiol. Abth. 1881. 419.

4) Deutsche Medicinal-Zeitung. 1887. 749.

1. Versuch. Lösungen von 0,65 Proc. und darunter üben keine merkliche Wirkung auf das Froschherz aus.

2. Versuch. 0,212 procentige Methylenchloridlösung bewirkt bereits eine starke Abnahme der Pulsfrequenz und des Druckes. Die Pulshöhe wird nur wenig beeinflusst. Es kommt ferner zu geringer Ungleichheit und Arhythmie der Pulse.

Tabelle I.

Zeit	Pulsfrequenz in 10 Sec.	Pulshöhe (in Quecksilbermillimetern)	Druck (in Quecksilbermillimetern)	Bemerkungen
12,20	6,0	15	151	—
12,22	—	—	—	0,212 % Methylenchloridlösung.
12,23	3,5	11	135	—
12,25	2,0	13,5	136	—
12,30	2,0	16,0	138	—
12,35	2,0	16,0	138	—
12,40	2,0	14,5	136,5	—
12,45	2,0	14,0	136	—
12,50	2,0	14,0	136	—
12,52	2,5	14,0	136	—
12,55	—	—	—	Normalgummilösung.
12,57	5,0	14,5	144,5	—

3. Versuch. 0,3116 procentige Lösung. Bei dieser Concentration wird neben Pulsfrequenz und Druck auch die Pulshöhe stark herabgesetzt.

Tabelle II.

Zeit	Pulsfrequenz in 10 Sec.	Pulshöhe (in Quecksilbermillimetern)	Druck (in Quecksilbermillimetern)	Bemerkungen
5,11	4,5	11	133	—
5,14	—	—	—	0,3116 % Methylenchloridlösung.
5,15	4	5	128	—
5,20	2,5	6	128	—
5,25	1,5	6	128	—
5,30	1,5	6	128	—
5,35	2,0	5	127	—
5,40	1,0	6	128	—
5,45	2,0	6	128	—
5,46	—	—	—	Normalgummilösung.
5,50	5,0	9,5	133,5	—

4. Versuch. 0,3867 procentige Lösung. Die Herabsetzung des Druckes im Herzen ist hier noch ausgesprochener.

Tabelle III.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
11,10	5,5	10	138	—
11,15	—	—	—	0,3867 % Methylen-chloridlösung.
11,16	5,5	7	131	—
11,20	4	7	129	—
11,25	3,5	6	128	—
11,30	3	5	127	—
11,35	2,5	4	126	—
11,40	3	3	126	—
11,45	3	4	126	—
11,47	—	—	—	Normalgummilösung.
11,48	4,5	7	131	—
11,55	4,5	7	133	—

5. Versuch. Lösungen von 0,3951 Proc. erzeugen schon bald einen sehr hohen Grad der Herzschwäche, die Pulse werden immer kleiner und nach 23—25 Minuten steht das Herz in Diastole still.

Tabelle IV A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
5,15	5	6	136	—
5,20	—	—	—	0,3951 % Methylen-chloridlösung.
5,21	5	5	133	—
5,25	4,5	3	129	—
5,30	4	5	129	—
5,35	5	3	127	—
5,40	3	1,5	125,5	—
5,42	5	1,5	125,5	—
5,45	—	—	—	Diastolischer Herz-stillstand.
5,47	—	—	—	Normalgummilösung.
5,50	4	4	130	—

Tabelle IV B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
10,50	6	5	127	—
10,52	—	—	—	0,3951 % Methylen-chloridlösung.
10,53	4	4,5	124,5	—
10,55	1	4	124	—
11,00	1	3	123	—
11,05	1	1	121	—
11,10	2	0,5	120,5	—
11,15	—	—	—	Diastolischer Herz-stillstand.
11,20	—	—	—	Normalgummilösung.
11,28	6	5	127	—

6. **Versuch.** 0,4109 procentige Methylenchloridlösung. Der diastolische Herzstillstand tritt hier bereits nach 7—8 Minuten ein.

Tabelle V A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe in Quecksilbermillimetern	Druck in Quecksilbermillimetern	Bemerkungen
12,19	3,5	11	131	—
12,21	—	—	—	0,4109 % Methylenchloridlösung.
12,22	3,5	9,5	130,5	—
12,25	2	3,5	123,5	—
12,29	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
12,31	—	—	—	Normalgummilösung.
12,50	3	9	131	—

Tabelle V B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe in Quecksilbermillimetern	Druck in Quecksilbermillimetern	Bemerkungen
12,30	4	9	127	—
12,33	—	—	—	0,4109 % Methylenchloridlösung.
12,34	4,5	6	125	—
12,38	3	4	122	—
12,40	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
12,43	—	—	—	Normalgummilösung.
12,50	5	8	128	—

7. **Versuch.** In 0,457 procentiger Concentration tritt besonders der schnelle Abfall von Pulshöhe und Druck stark hervor. Das Herz stellt nach 2 Minuten seine Thätigkeit ein.

Tabelle VI A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe in Quecksilbermillimetern	Druck in Quecksilbermillimetern	Bemerkungen
4,43	5	10	130	—
4,49	—	—	—	0,457 % Methylenchloridlösung
4,50	5	4,5	123,5	—
4,51	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
4,55	—	—	—	Normalgummilösung.
4,57	5	12	130	—

Tabelle VI B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
5,03	4,5	12	129	—
5,04	—	—	—	0,457 % Methylen-chloridlösung.
5,05	3	3	119	—
5,06	—	—	—	Diastolischer Herz-stillstand.
5,08	—	—	—	Normalgummilösung.
5,12	5	10	128	—

8. Versuch. Bei Anwendung einer 0,599 procentigen Lösung tritt sofort Herzstillstand in Diastole ein.

Tabelle VII.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
11,45	3,5	11	131	—
11,47	—	—	—	0,599 % Methylen-chloridlösung.
11,48	—	—	—	Diastolischer Herz-stillstand.
11,50	—	—	—	Normalgummilösung.
11,53	3	15	137	—

Wenn wir die Resultate unserer Untersuchungen über das Methylenchlorid kurz zusammenfassen, so ergiebt sich Folgendes: Bei 0,212 procentiger Lösung etwa beginnt eine merklichere Wirkung auf das Herz, während eine Lösung von 0,3951 Proc. die minimale letale Dosis darstellt. Die zwischen beiden Grenzwerthen liegenden Concentrationen üben einen im Verhältniss zu ihrer Concentration steigenden deprimirenden Einfluss aus. Ganz im Anfang, in dem Augenblicke, wo die Giftlösung zum Herzen gelangt, war bisweilen eine geringe Zunahme der Pulshöhe für die Dauer einiger Pulsationen bemerkbar. Bei der in allen Fällen erfolgten erneuten Durchspülung des Herzens mit normaler Nährlösung war stets eine schnelle und vollkommene Erholung zu verzeichnen.

II. Aethylchlorid.
C_2H_5Cl.

Das Aethylchlorid, dessen Siedepunkt bei 12° liegt, findet seit einer Reihe von Jahren zur Erzeugung einer localen Kälteanästhesie

in der Zahnheilkunde Anwendung. In früheren Zeiten wurde es in unreinem Zustande, namentlich mit Alkohol vermischt, unter dem Namen „versüsster Salzgeist“ (Spiritus salis dulcis) therapeutisch gebraucht. Auch diese Verbindung hat Richardson auf ihre anästhesirende Wirkung bei Inhalation geprüft, aber das Mittel fand als Inhalationsanästheticum keine Verbreitung. Erst als der Zahnarzt Carlson[1]) in Gothenburg, im Anfang des Jahres 1895 bei localer Anwendung des Mittels zur Extraction von Zähnen in zwei Fällen in Folge der Einathmung der Dämpfe zufällig eine allgemeine Narkose hervorgerufen hatte, wurde es namentlich in den Jahren 1898—1900 für diesen Zweck vielfach in Anwendung gezogen und die Literatur darüber ist bereits eine ziemlich umfangreiche. Während Carlson[2]) diese Wirkung noch als eine störende Nebenwirkung des Chloräthyls auffasste, führte bereits im folgenden Jahre der Zahnarzt Dr. Tiesing etwa 10 Narkosen damit aus und machte auch bereits Thierversuche.

Angeregt durch einen Vortrag von Soulier auf dem medicinischen Congress in Bordeaux (1895) führte Professor v. Hacker im Herbst 1896 das Aethylchlorid als Narkoticum in seiner Klinik in Innsbruck ein.

Ueber die dort erzielten Resultate berichten Ludwig[3]), Lotheisen[4]), Pircher[5]) und Wiesner[6]). Gleichzeitig mit v. Hacker wurde auf der zahnärztlichen Klinik von Professor Billeter in Zürich mit Chloräthylnarkosen begonnen. Publicationen darüber liegen vor von: Billeter[7]), Brodtbeck[8]), Ruegg[9]), Respinger[10]), Bossart[11]). Ferner sind hier zu nennen Seitz[12]), Zahnarzt in Constanz, Mathes[13]), Operateur an der deutschen Universitäts-Frauenklinik in Prag, der die Erfahrungen mit Aethylchlorid bei kleineren gynäkologischen Operationen mittheilt, und Rohn[14]), der

1) Zahnärztl. Rundschau. 1895. 2) Ebenda. 1895.

3) Beitr. z. klin. Chirurgie. Bd. XIX. Heft 3. 1897.

4) Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. LVII. Heft 4 und Münchner med. Wochenschrift. Nr. 18. 1900.

5) Wiener klin. Wochenschr. Nr. 21. 1898.

6) Wiener med. Wochenschr. Nr. 28. 1899.

7) Schweizer Vierteljahrsschr. f. Zahnheilkunde. Bd. VII. Nr. 4. 462. 1897.

8) Ebenda. 1898. 9) Ebenda. 1898.

10) Ebenda. 1898. 11) Ebenda. 1902.

12) Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk. 17. Jahrg. Heft 1. 1899 und Schweizer Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. IX. Heft 1. 1899.

13) Prager med. Wochenschr. Nr. 17. 1899.

14) Prager med. Wochenschr. Nr. 21. 1900.

über 60 Fälle aus der dermatologischen Klinik des Professors Pick in Prag berichtet.

Auch von französischer Seite wurden die Kenntnisse über das Aethylchlorid in seiner Verwendung zu allgemeiner Anästhesie erweitert, so von Gires[1]) Severeanu[2]), Nogué[3]), Chaput[4]) Malherbe und Roubinowitsch[5]).

Alle stimmen darin überein, dass das Aethylchlorid einen schädlichen Einfluss auf das Herz selbst bei länger dauernder (bis 50 Minuten) Narkose nicht ausübt. Im Beginn der Narkose wurde mitunter eine geringe Pulsbeschleunigung beobachtet. Während der Narkose war die Pulsfrequenz in einem kleinen Theil der Fälle unverändert, bei den meisten aber sank sie, obwohl nie in erheblichem Maasse. Irgendwelche Unregelmässigkeiten wurden nie constatirt.

Die Literatur hat 5 Todesfälle zu verzeichnen. Der erste kam in der Innsbrucker Klinik vor, bei einem Patienten mit hochgradiger Sklerose der Coronararterien[6]). Von den 3 von Seitz mitgetheilten Fällen wird bei den ersten beiden[7]) der Tod dem Einfluss des Aethylchlorids auf die Respirationsorgane zugeschrieben. Der dritte Fall[8]) bezieht sich auf eine 50jährige, hemiplegische, kyphoskoliotische, herzschwache Patientin. Der Tod trat hier erstens nach localer Anwendung auf das Zahnfleisch und zweitens erst 17 Stunden nach der Zahnoperation ein. Nach der Ansicht von Professor Billeter[9]) ist dieser Todesfall ebenso wie die beiden eben erwähnten nicht als durch Chloräthyl bedingt anzusehen. Der jüngste Todesfall ereignete sich bei einem Kinde mit Larynxcroup. Bossart[10]), der denselben beschreibt, lässt es unentschieden, inwieweit im vorliegenden Falle die unmittelbare Todesursache dem Chloräthyl oder der Diphtherie zuzuschreiben ist.

---

1) Anasthésie générale par le „Chlorure d'Ethyle pur" en inhalations. Revue de somatologie. Nr. de Janvier 1900.

2) Compte rendu du XIII congrès international de médecine. Séance du 9 août 1900.

3) Archives de somatologie et journal de l'anesthésie. Nr. de Sept. 1900.

4) Presse médicale. Nr. 47. 1902.

5) Münchner med. Wochenschr. Nr. 31. 1902.

6) Lotheisen, Münchner med. Wochenschr. Nr. 18. 1900.

7) Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk. 17. Jahrg. Heft 1. 1899.

8) Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. Nr. 4. 1901.

9) Schweizer Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. VI. 1901.

10) Ebenda. 1902.

Die Ergebnisse meiner eignen Untersuchungen lauten folgendermaassen:

1. Versuch. Bei einer Aethylchloridlösung von 0,12 Proc. beginnt eine deutliche Wirkung auf die Herzthätigkeit sich bemerkbar zu machen. Während die Pulshöhe noch die gleiche blieb oder doch nur unbedeutend sank, war entweder eine ausgesprochene Herabsetzung der Pulsfrequenz oder des Druckes vorhanden. Im Ganzen arbeitete das Herz ziemlich regelmässig und kräftig weiter. Da ich keine schwächere Concentration wie 0,12 Proc. angewandt habe, möchte ich diese Concentration nicht als die allerunterste Grenze der Wirksamkeit auffassen, obwohl ich glaube, dass Lösungen unter 0,12 Proc. einen nennenswerthen Einfluss nicht ausüben.

Tabelle I A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
12,40	8	5	95	—
12,42	—	—	—	0,12 % Aethylchloridlösung.
12,43	8,5	5	91	—
12,48	6,5	4,5	90,5	—
12,52	7	2	88	—
1,00	6	4	88	—
1,12	8	4	88	—
1,13	—	—	—	Normalgummilösung.
1,14	7	4	92	—

Tabelle I B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
6,00	8	4	74	—
6,08	—	—	—	0,12 % Aethylchloridlösung.
6,09	4	4	74	—
6,14	3	4	74	—
6,20	3	4	74	—
6,25	3	4	74	—
6,30	3	4	74	—
6,38	3	4	74	—
6,39	—	—	—	Normalgummilösung.
6,40	3	4	74	—
6,55	5	5	75	—

2. Versuch. Eine Lösung von 0,16 Proc. verursacht ein Sinken von Pulsfrequenz, Pulshöhe und Druck. Die Herzschwäche nimmt immer mehr zu und nach 16 — 20 Minuten steht das Herz in Diastole still.

Tabelle II A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
7,10	7	5	87	—
7,15	—	—	—	0,16 % Aethylchloridlösung.
7,16	7	4	87	—
7,22	7	4,5	86,5	—
7,30	2	3,5	85,5	—
7,35	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
7,39	—	—	—	Normalgummilösung.
7,40	5,5	3	87	—
7,51	5,5	4	88	—

Tabelle II B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
12,27	6	7	85	—
12,29	—	—	—	0,16 % Aethylchloridlösung.
12,30	6	7	83	—
12,40	5	4	82	—
12,43	5	2	80	—
12,45	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
12,49	—	—	—	Normalgummilösung.
1,10	5,5	2	80	—
1,25	5	3	81	—

3. Versuch. Bei Steigerung auf 0,2311 Proc. wird die Herzschwäche schon nach kurzer Zeit sehr bedeutend und nach 5—6 Minuten tritt bereits Herzstillstand ein.

Tabelle III A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
5,31	7	5	89	—
5,33	—	—	—	0,2311 % Aethylchloridlösung.
5,34	7	3,5	85,5	—
5,35	4	1	85	—
5,39	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
5,41	—	—	—	Normalgummilösung.
5,43	6,5	3	85	—
5,51	6	4	88	—

Tabelle III B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
5,17	8	5	89	—
5,20	—	—	—	0,2311 % Aethylchloridlösung
5,21	8	3,5	86,5	—
5,22	4	1,5	83,5	—
5,25	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
5,30	—	—	—	Normalgummilösung.
5,31	7,5	4	88	—

4. Versuch. Bei 0,2811 Proc. bleibt das Herz nach 4 Minuten stehen. Während Pulshöhe und Druck gleich von vornherein abnahmen, blieb die Pulsfrequenz bis zum Schluss fast unverändert.

Tabelle IV.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
7,00	8	6	94	—
7,04	—	—	—	0,2811 % Aethylchloridlösung.
7,05	8	5	91	—
7,07	7	2	86	—
7,08	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
7,10	—	—	—	Normalgummilösung.
7,20	6,5	4	88	—

5. Versuch. Bei Anwendung einer 0,41 procentigen Aethylchloridlösung lässt sich ebenfalls ein plötzlicher Abfall von Pulshöhe und Druck constatiren bei nahezu gleichbleibender Pulsfrequenz. Der Stillstand des Herzens erfolgt nach 4 Minuten.

Tabelle V.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
7,33	6,5	7	81	—
7,35	—	—	—	0,41 % Aethylchloridlösung.
7,36	6	2	78	—
7,39	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
7,40	—	—	—	Normalgummilösung.
7,41	6	10	86	—

Es ergiebt sich also als Resultat unserer Versuche über das Aethylchlorid: 0,12 Proc. stellt etwa die untere Grenze der Wirksamkeit dar, bei 0,16 Proc. befindet sich die minimale letale Dosis. Die Pulsfrequenz war etwa in der Hälfte der Fälle nahezu unverändert, in der andern Hälfte war sie erheblich herabgesetzt. Es gelang jedesmal, das Herz durch erneute Durchspülung mit Normalgummilösung wieder zum Schlagen zu bringen, in zwei Versuchen wurden sogar höhere Zahlen für die Herzthätigkeit ermittelt wie vor der Einwirkung der Giftlösung.

III. Normal-Propylchlorid. C_3H_7Cl.

Das Normal-Propylchlorid Siedep. 44 ° ist meines Wissens praktisch noch nicht verwendet worden.

1. Versuch. Da es mir hauptsächlich darauf ankam, die minimale letale Dosis für das Herz zu ermitteln, so verzichtete ich auch hier darauf, in der Concentration so weit herabzugehen, bis jede Wirkung auf das Herz aufhörte. Die schwächste Lösung, die zur Anwendung kam, war eine solche von 0,3676 Proc. Dieselbe bewirkte einen Abfall des Druckes im Herzen, weniger der Pulsfrequenz und der Pulshöhe.

Tabelle IA.

Zeit	Pulsfrequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
9,55	3	12	134	—
10,00	—	—	—	0,3676 % Propylchloridlösung.
10,01	3	7	129	—
10,05	2	5	127	—
10,10	3	5	127	—
10,15	3	6	128	—
10,20	3,5	7	129	—
10,25	3	7,5	129,5	—
10,30	4	8	129	—
10,32	—	—	—	Normalgummilösung.
10,33	4	10	132	—

Tabelle IB.

Zeit	Pulsfrequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
6,40	6	5	129	—
6,42	—	—	—	0,3676 % Propylchloridlösung.
6,43	6,5	3,5	125,5	—
6,45	2,5	7	127	—
6,50	3	7	129	—
6,55	2,5	7	129	—
7,00	3	8	130	—
7,05	2,5	7	129	—
7,12	4	5	127	—
7,15	—	—	—	Normalgummilösung.
7,16	5	7	131	—

2. Versuch. Bei 0,3785 Proc. ist die Wirkung auf das Herz etwa die gleiche.

Tabelle II A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
3,57	3	11	137	
3,59	—	—	—	0,3785 % Propylchloridlösung.
4,00	3	10	134	—
4,04	2,5	9	133	—
4,09	4,5	4	132	—
4,14	3	5	131	—
4,19	5	3	131	—
4,24	4	5	131	—
4,29	4,5	4	133	—
4,30	—	—	—	Normalgummilösung.
4,31	5	5	136	—

Tabelle II B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
3,12	4	9	133	—
3,14	—	—	—	0,3785 % Propylchloridlösung.
3,15	4	8	131	—
3,24	3	7	129	—
3,29	2,5	10	132	—
3,34	3	10	132	—
3,39	4	8	132	—
3,44	3	9	133	—
3,45	—	—	—	Normalgummilösung.
3,46	3,5	10	134	—
3,53	2 5	13	141	—

3. Versuch. 0,3959 procentige Lösung. Während eine Lösung von 0,3785 Proc. noch keineswegs einen hohen Grad von Herzschwäche erzeugt, bringt eine solche von 0,3959 Proc. bereits Herzstillstand hervor. Derselbe erfolgte in meinen Versuchungen nach 3, 15 und 28 Minuten.

Tabelle III A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
12,12	8	7	129	—
12,14	—	—	—	0,3959 % Propylchloridlösung.
12,15	9	4,5	125,5	—
12,19	4,5	3	123	—
12,24	4	3	123	—
12,29	2,5	2,5	120,5	—
12,34	2	2	120	—
12,38	2	1	119	—
12,42	—	—	—	Diast. Herzstillstand.
12,43	—	—	—	Normalgummilösung.
12,54	6,5	4	126	—
1,00	6,5	4	128	—

Tabelle III B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
6,58	3	6	130	—
7,00	—	—	—	0,3959 % Propylchloridlösung.
7,01	3,5	6	128	—
7,03	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
7,05	—	—	—	Normalgummilösung.
7,11	3	6	130	—

Tabelle III C.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
12,59	6,5	4	132	—
1,03	—	—	—	0,3959 % Propylchloridlösung.
1,04	6	3	131	—
1,08	6	2	124	—
1,13	6	1	121	—
1,18	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
1,20	—	—	—	Normalgummilösung.
1,30	7	3	129	—
1,34	6	3	135	—

4. Versuch. 0,4353 Proc. Propylchlorid. Bei beiden Versuchen, die ich damit anstellte, erfolgte merkwürdiger Weise kein Herzstillstand, im Gegentheil wurde die Herzthätigkeit nur unbedeutend beeinflusst. Ich erkläre mir dieses Verhalten so, dass es sich hier offenbar um zwei ausnehmend kräftige Herzen gehandelt haben muss; dieselben stammten in der That auch von zwei besonders grossen und lebenskräftigen Thieren.

Tabelle IV A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
12,50	3	11	133	—
12,55	—	—	—	0,4353 % Propylchloridlösung.
12,56	3	8	130	—
1,00	6	4	126	—
1,05	3	7	129	—
1,10	3	8	130	—
1,15	3	8	130	—
1,20	3	9	131	—
1,25	3	8	130	—
1,27	—	—	—	Normalgummilösung.
1,35	3	7	129	—

Tabelle IV B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
6,15	4	7	129	—
6,20	—	—	—	0,4353 % Propylchloridlösung.
6,21	4	5,5	129,5	—
6,25	2	4	126	—
6,30	2	3,5	125,5	—
6,35	3	3	125	—
6,40	2	4	126	—
6,45	2,5	3,5	125,5	—
6,50	3	6	128	—
6,52	—	—	—	Normalgummilösung.
6,53	3	8	131	—

5. Versuch. Bei 0,4436 procentiger Lösung steht das Herz schon nach 3 Minuten still. Diese Thatsache erhöht die Wahrscheinlichkeit der Annahme, dass wir es in den Versuchen der Tabellen IVA und IVB mit Ausnahmefällen zu thun haben, denn es ist kaum denkbar, dass eine Steigerung der Concentration um 0,0073 plötzlich eine so deletäre Wirkung zur Folge haben sollte.

Tabelle V.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkuugen
		in Quecksilbermillimetern		
4,59	4	8	132	—
5,02	—	—	—	0,4436 % Propylchloridlösung.
5,03	3	8	130	—
5,05	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
5,07	—	—	—	Normalgummilösung.
5,15	4,5	5	129	—

6. Versuch. In einer Concentration von 0,6353 Proc., der stärksten, die zur Anwendung gelangte, tritt ebenfalls nach einigen Minuten Herzstillstand ein.

Tabelle VI A.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
11,19	3	8	130	—
11,23	—	—	—	0,6353 % Propylchloridlösung.
11,24	3	5	128	—
11,27	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
11,29	—	—	—	Normalgummilösung.
11,40	3	7	129	—

Tabelle VI B.

Zeit	Puls-frequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Druck	Bemerkungen
		in Quecksilbermillimetern		
11,52	3	7	129	—
11,55	—	—	—	0,6353 % Propylchloridlösung.
11,56	2	5,5	126,5	—
11,59	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
12,01	—	—	—	Normalgummilösung.
12,03	3,5	4	126	—

Die Ergebnisse unserer Versuche über das Propylchlorid sind Folgende: Bei 0,3676 Proc. beginnt eine deutliche Wirkung auf das Herz, die minimale letale Dosis befindet sich bei 0,3959 Proc. In allen Fällen gelang es, das Herz mittels Normalgummilösung wieder aus der Narkose zu erwecken und zu kräftigem Schlagen zu bringen.

Fassen wir die Ergebnisse unserer ganzen Untersuchungen über das Methylenchlorid, das Aethylchlorid und Propylchlorid kurz zusammen, so ergiebt sich: Die minimale letale Dosis, d. h. die Dosis, die eben ausreichend ist, spätestens innerhalb 30 Minuten Stillstand des Froschherzens herbeizuführen, liegt beim Methylenchlorid bei 0,3951 Proc., beim Aethylchlorid bei 0,16 Proc. und beim Propylchlorid bei 0,3959 Proc. der Nährflüssigkeit an diesen Substanzen. Das Chloroform, dessen minimale letale Dosis uns als Maassstab für die zu untersuchenden Substanzen dienen soll, bringt nach den Untersuchungen von Dieballa die gleiche Wirkung bei 0,126 Proc. hervor. In Bezug auf die Hauptfrage unseres Themas, wieviel Gramm-Moleküle der einzelnen Substanzen im Liter der Nährflüssigkeit gerade im Stande sind, Herzstillstand hervorzubringen, geben die folgenden Zahlen Aufschluss: Zum Vergleich stelle ich sie mit den von Dieballa für das Chloroform und für einige chlorfreie Producte gefundenen Werthen zusammen.

Minimale Gaben, bei welchen das Herz zu schlagen aufhört:

	a) Gehalt in Gramm pro Liter	b) Molekulargewicht	a/b Anzahl der Grammmoleküle im Liter	Molekularverhältniss
Chloroform	1,26	119	0,0106	1
Aethylchlorid	1,60	64,5	0,0248	2
Methylenchlorid	3,95	85	0,0464	4
Propylchlorid	3,95	78,5	0,0503	5
Propyläthyläther	5,58	88	0,063	6
Bromäthyl	13,92	109	0,127	12
Methylendiäthyläther	13,32	104	0,128	12
Urethan	22,40	89	0,251	24
Aether	28,44	74	0,384	36
Alkohol	94,09	46	2,045	192

Wenn die absoluten Mengen auch nicht ohne weiteres vom Froschherzen auf das Herz des Warmblüters übertragen werden können, so geben sie doch einen sicheren Anhalt für die Beurtheilung der relativen Stärke der Wirkung der verschiedenen narkotisch wirkenden Stoffe der Fettreihe. Dass die gechlorten Verbindungen weit stärker auf das Herz narkotisirend wirken, findet auch in meinen Versuchen die volle Bestätigung. Eine Gesetzmässigkeit aber über den Grad der Wirkung der einzelnen gechlorten Verbindungen lässt sich aus den bisherigen Resultaten nicht ableiten, denn das zwei Atome Chlor enthaltende Methylenchlorid wirkt nicht stärker als das Propylchlorid mit seinem einen Atom Chlor.

VI.

Aus der medicinischen Universitätspoliklinik zu Jena.

Ueber die Herkunft der Fermente im Urin.

Von

M. Matthes.

Eine grosse Reihe von Arbeiten sind in den letzten Jahren der sogenannten Autolyse und den autolytischen Fermenten gewidmet worden. Man hat in fast allen normalen Organen nach dem Tode autolytische Spaltungen nachgewiesen, man hat ebenso in pathologisch verändertem oder neugebildetem Gewebe autolytische Vorgänge beobachtet. Die Art dieser fermentativen Zersetzungen ist wenigstens insoweit erkannt, dass man sie in hydrolytische und oxydative trennen konnte.

Im Folgenden soll nur von den hydrolytisch wirkenden und zwar den eiweissspaltenden Fermenten die Rede sein.

Es erhebt sich da die Frage: woher stammen dieselben, und wo bleiben sie, werden sie ausgeschieden oder zerstört? Die letztere Frage scheint mir noch nicht untersucht zu sein, über die erstere stehen sich zwei Ansichten noch unausgeglichen gegenüber. Die ältere, von Neumeister[1]) in seinem Lehrbuch vertretene nimmt an, dass es sich um resorbirte Verdauungsfermente, speciell um Trypsin, bezw. dessen Vorstufen handle; die spätere, von Salkowski[2]) aufgestellte, der, soweit ich sehe, sich sämmtliche neueren Autoren angeschlossen haben, meint, dass es sich um specifische, autochthon entstandene Zellfermente handle, dass man also von einem Leberferment, von einem Muskelferment u. s. w. reden müsse.

Für die letztere Ansicht spricht, dass man Verschiedenheiten zwischen der autolytischen Eiweiss- und der tryptischen Verdauung

1) Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie. II. Aufl.

2) Salkowski, Ueber Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. klin. Med. 1901. Bd. XVII. Suppl. S. 77.

beobachtet hat. Biondi[1]) hatte schon behauptet, dass bei der autolytischen Spaltung keine Tryptophanreaction aufträte. Das ist nun zwar von Jacoby[2]) widerlegt worden, aber auch Jacoby stellte Verschiedenheiten fest, und zwar ist nach ihm:

1. der Verlauf der autolytischen Spaltung ein langsamer, trotzdem tritt die Bildung von Albumosen dabei zurück, während die Bildung von Endprodukten überwiegt.

2. Es erfolgt dabei eine Ueberführung von fest gebundenem Stickstoff in locker gebundenen, was bei der Trypsinverdauung nicht der Fall ist und nach Mochizuki's[3]) neueren Untersuchungen auch nicht gefunden wurde.

3. Das proteolytische Ferment der Leber wirkt auslesend nicht auf alle, sondern nur auf bestimmte Eiweissarten.

Jacoby schreibt ferner: „Das Bestehen dieser Differenzen würde ganz gut im Einklange damit stehen, dass beiden Fermenten im Organismus auch verschiedene Functionen zufallen, dem Trypsin Vorbereitung der Nahrungsstoffe für die Resorption und Assimilation, der Autolyse der Abbau des Organeiweisses und Vorbereitung zur Harnstoffbildung". Aber auch Jacoby hält diese Unterschiede nicht für absolut beweisend, denn er fährt fort: „Man darf jedoch nicht ausser Acht lassen, dass im Leberauszug mehrere Fermente vorhanden sind, und dass möglicher Weise die beobachteten Wirkungen erst durch ihr Zusammenwirken zu Stande kommen, wobei dann eine Uebereinstimmung mit der isolirten Trypsinwirkung nicht zu erwarten wäre."

Für die Neumeister'sche Ansicht scheinen mir einige aprioristische Ueberlegungen zu sprechen. Einmal würde die Ubiquität der autolytischen Fermente besser durch die Annahme einer Resorption von Ferment in den Saftstrom verständlich sein, als durch die Annahme, dass jeder beliebigen Zelle die Eigenschaft zukäme, ein dem tryptischen doch wenigstens sehr ähnliches Ferment zu secerniren. Wozu wäre dann überhaupt die Differenzirung der Zellen und speciell die Differenzirung der Verdauungsdrüsen? Ferner geben fast alle Autoren an, dass sie bei der Autolyse Deuteroalbumosen, wenn auch in geringerer Menge, als bei der Trypsinverdauung gefunden hätten. Nach Allem, was wir über die Deutero-

---

1) Biondi, Virchow's Archiv. 1896.

2) Jacoby, Ueber die fermentative Eiweissspaltung u. s. w. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXX. 1900. S. 149.

3) Mochizuki, Zur Kenntniss der tryptischen Eiweissverdauung. Beiträge zur chemischen Physiologie. Bd. I. S. 44.

albumosen wissen, wirken dieselben giftig und werden mit grosser Promptheit aus dem Kreislauf durch die Nieren entfernt. Es dürfte doch fraglich sein, ob die Bildung solcher giftigen Producte zum normalen Abbau des Organeiweisses gehört, ganz abgesehen davon, dass Albumosen normaler Weise im Urin nicht gefunden werden, wohl aber bei der Resorption abgestorbenen Gewebes.

Das sind ja nun freilich, wie schon betont, nur aprioristische Ueberlegungen. Die von Neumeister selbst gegen Salkowski in's Feld geführten Gründe dagegen sind bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse kaum noch stichhaltig. Neumeister bezieht sich nämlich auf die älteren Arbeiten, welche Verdauungsfermente im Urin nachweisen, besonders auf die Grützner'schen Befunde, er macht Salkowski direct den Vorwurf, Salkowski habe an Hungertieren experimentirt, bei denen nach Grützner ziemlich reichlich resorbirtes Ferment circulire. Ich halte die Neumeister'schen Einwürfe aus dem Grunde nicht für einwandsfrei, weil bei der Annahme autochthoner autolytischer Fermente ja auch die im Harn nachgewiesenen Fermente autolytischer Natur sein könnten, besonders nachdem Hedin und Bowmann[1]) in der Milz ein in saurer Lösung wirksames, ihrer Ansicht nach autolytisches Ferment fanden.

Es erschien mir daher unbedingt nothwendig, zunächst einwandfrei zu erweisen, ob überhaupt Fermente aus den Verdauungsdrüsen resorbirt werden können, oder ob die bisherigen Urinbefunde sich durch Resorption autolytischer Fermente erklären liessen.

Das geeigneste Ferment für diese Untersuchung schien mir im Pepsin gegeben zu sein, denn ein in saurer Lösung wirkendes Ferment ist im Menschen- und Hundeharn leicht nachzuweisen, während bekanntlich der Trypsinnachweis nicht gelingt. Der Nachweis dieses bisher als Pepsin angesprochenen Fermentes lässt sich auf drei Weisen führen, erstens durch die Verdauung einer nach der (von Neumeister modificirten) v. Wittich'schen Methode mit dem Ferment beladner Fibrinflocke; ferner kann man nachsehen, ob eine nach Fermi's[2]) Vorschrift bereitete Thymolgelatinelösung durch Zusatz des zu prüfenden Harns ihr Erstarrungsvermögen einbüsst. Endlich kann man den Thieren aus reiner Heteroalbumose bereitete Deuteroalbemose subcutan oder intravenös einverleiben. Die-

---

1) Hedin und Bowmann, Ueber ein proteolytisches Enzym in der Milz. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1901. Bd. XXXII. S. 341.

2) Claudio Fermi, Archiv f. Hygiene. Bd. XI u. XII.

selbe erscheint bei Gegenwart des Fermentes, wie Neumeister[1]) nachwies, grösstentheils als Pepton im Urin. Neumeister hat ferner zeigen können, dass der Ort dieser Umwandlung in die Nierencanälchen zu verlegen sei, wenigstens erhielt er nur in den Nieren bei seinen Durchblutungsversuchen ein positives Resultat, nicht aber an anderen Organen.

Es erschien also nur nöthig, einem Thier den Magen total zu exstirpiren, um diese Frage zu entscheiden. Ich wählte dazu den Hund, weil über dessen Urinfermente die meisten Vorarbeiten vorliegen, obwohl die Totalexstirpation an der Katze leichter sein soll. Ich hätte die Operation, welche eine grosse chirurgische Uebung voraussetzt, allein kaum mit Erfolg ausführen können und muss deswegen meinem Kollegen Dr. Grohé von der chirurgischen Poliklinik ausserordentlich dankbar sein, dass er die Hunde operirte, ebenso meinem Assistenten Herrn B. Spiethoff, der uns assistirte. Herr Dr. Grohé wird über die Operation unten selbst berichten, hier möchte ich nur hervorheben, dass bisher noch niemals der ganze Magen entfernt wurde, dass uns aber in einem Falle die totale Entfernung der Magenschleimhaut mit Sicherheit gelungen ist. Dieser Hund, der zu den im Folgenden zu beschreibenden Versuchen verwendet wurde, ist am 15. November 1902 operirt worden und hat sich völlig erholt. Seine Ernährung ist nicht schwierig. Gekochtes oder gebratenes, gewiegtes Fleisch, Semmel und Zwieback in Milch oder Suppen bilden die Nahrung, die er seitdem erhält und die er seinem Ernährungszustand und Körpergewicht nach gut ausnützt. Es ist eine ziemlich grosse deutsche Schäferhündin.

Ueber die Versuchsresultate kann ganz kurz berichtet werden. Jedem Versuch parallel lief ein Controlversuch mit dem Urin einer normalen Hündin. Den Thieren war vorher die Vagina gespalten, sodass sie bequem katheterisirt werden konnten.

Versuch. Die Thiere haben 20 Stunden gehungert. 50 ccm Urin von jedem derselben werden mit einer Fibrinflocke (unter Glycerin aufgehobenes und vor dem Versuch gut ausgewaschenes frisches Fibrin) in einen Cylinder beschickt. Durch die Flüssigkeit wird eine Stunde lang ein lebhafter Luftstrom gesaugt, der dieselbe in wirbelnder Bewegung hält, dann wird das Fibrin herausgenommen, ausgewaschen und in ein Reagenzglas voll 2 $^0/_{00}$ Salzsäurelösung gegeben. Die beiden Reagenzgläser werden in den Brutofen gestellt.

Nach 6 Stunden war in Probe I (magenloser Hund) das Fibrin nur gequollen, bei Probe II (Controlthier) völlig gelöst.

1) Neumeister, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIV. 1888. S. 272.

Nach 12 Stunden war die Probe I anscheinend noch unverändert; es wurden beide Proben abfiltrirt und vorsichtig neutralisirt. Dabei fiel in beiden Portionen Syntonin aus. Es wurde auf's Neue abfiltrirt. Das Filtrat der Probe I gab danach keine Biuretprobe mehr, das der Probe II wies sehr starke Biuretreaction auf. Man konnte in dem Filtrat der Probe II mit Leichtigkeit Albumosen nachweisen, denn Kochsalzlösung und Salpetersäure ergab eine erhebliche Trübung, die sich beim Erwärmen löste.

Dieser Versuch ist 10 mal stets mit dem gleichen Erfolg wiederholt worden. Geändert wurden die Versuchsbedingungen nur insofern, als die Salzsäureconcentration von 1‰—4‰ verschieden gewählt wurde, und die Thiere in der ersten Zeit nur 12 Stunden vorher hungerten. Der Versuch wurde zum ersten Mal 5 Tage nach der Operation, zum letzten Male 7 Wochen nach derselben angestellt, wie schon bemerkt, immer mit dem gleichen Resultate.

Nicht ganz so eindeutig fielen eine Zeitlang die Versuche mit Fermigelatine aus. Im Anfang allerdings verflüssigte der Urin des magenlosen Hundes die Gelatine nie, der des Controlhundes stets.

Als Beleg möge folgender Versuch dienen.

Versuch. 27. November. Die Thiere haben 12 Stunden gehungert. Die Thymolgelatine war 5 proc. gewählt. (Es wurde keine Säure zugesetzt, aber die natürliche saure Reaction der Gelatine nicht abgestumpft.)

Probe 1. Magenloser Hund.

5 ccm Gelatine + 5 ccm Urin nach 18 stündigem Verweilen im Brutschrank fest werdend.

Probe 2. Controlthier.

5 ccm Gelatine + 5 ccm Urin nach 18 stündigem Verweilen im Brutschrank flüssig bleibend.

Bald aber, etwa vom 1. December an, hob auch der Urin des magenlosen Thieres das Gelatinirungsvermögen der Thymolgelatine auf, während er Fibrin nicht zu verdauen im Stande war.

Es lag das augenscheinlich daran, dass der Hund einen leichten Blasenkatarrh durch das häufige Katheterisiren bekommen hatte; ich konnte aus dem Urin leicht Gelatine verflüssigende Mikroorganismen, besonders einen Diplococcus züchten. Derselbe verflüssigte zwar gewöhnliche Nährgelatine rasch, wuchs aber auf der Thymolgelatine nicht, allein man dürfte doch kaum fehl gehen, wenn man die Thymolgelatine verflüssigende Eigenschaft des Urins auf seine an den Urin abgegebenen Fermente bezieht, weil auch Fermi schon darauf aufmerksam macht, dass bakterielle Fermente zwar Gelatine verflüssigen, aber Fibrin in salzsaurer Lösung nicht zu verdauen vermögen. Auch verlor die Thymolgelatine ihr Gerinnungsvermögen, wenn ich grössere Mengen der Cultur in sie hinein brachte und sie nicht einfach impfte. Vielleicht mögen übrigens ausser den bakteriellen Fermenten auch noch Fermente der Eiterkörperchen in Betracht kommen. Ich habe zwar den Urin durch Centrifugiren und durch Filtriren vom spärlichen Eiter befreit, doch dürfte das nicht ausschlaggebend sein. Vor Allem aber kehrte das frühere Verhalten wieder, als

der Hund einmal 14 Tage lang nicht katheterisirt war, wie folgender Versuch erweisen mag.

4. Januar. Beide Hunde haben 20 Stunden gehungert.

Urin I (magenloser Hund) reagirt neutral bis schwach sauer.

Urin II (Controlthier) reagirt sauer.

5 ccm Thymolgelatine + 5 ccm Urin I nach 24 Stunden im Brutschrank fest gelatinirend,

5 ccm Thymolgelatine + 5 ccm Urin II nach 24 Stunden im Brutschrank flüssig bleibend.

Beide Proben waren, bevor sie in den Brutschrank gestellt waren, wie auch die früheren Proben fest gelatinirend.

Versuche durch stärkeren Salzsäurezusatz während der Zeit des Blasenkatarrhs die Wirkung der Bakterien oder Eiterfermente zu eleminiren, scheiterten daran, dass die Thymolgelatine, wenn ich auf 5 ccm Gelatine + 5 ccm Wasser 3 Tropfen Salzsäure zusetzte, bereits dadurch ihr Gelatinirungsvermögen verlor.

Ich habe endlich den Hunden Deuteroalbumosen eingespritzt. Leider stand mir eine aus reiner Heteroalbumose dargestellte Deuteroalbumose nicht zur Verfügung. Ich glaubte auch bei dem positiven Ausfall der Fibrin- und Gelatineversuche auf die sehr mühsame Herstellung derselben verzichten zu können und bediente mich einer aus Witte Pepton hergestellten, die nicht völlig durch Ammoniumsulfat aussalzbar ist.

Versuch. Die Thiere haben 12 Stunden gehungert.

Thier I (magenlos) und Thier II (Controlthier) erhalten je 3 g Deuteroalbumose subcutan. Die Hunde fieberten nicht danach. Ich erwähne das ausdrücklich, weil mehrfach in der Literatur sich Angaben finden, z. B. von Salkowski und von J. Müller, dass auch Kaninchen nach Injection von Albumosen kein Fieber bekommen. Diese Befunde sind von beiden Autoren als im Gegensatz zu den meinigen stehend bezeichnet worden. Ich habe aber bereits in meiner ersten Arbeit ausdrücklich hervorgehoben, dass nur bei Meerschweinchen und Menschen Albumosen gewöhnlich Fieber hervorrufen, aber nicht beim Kaninchen. Ich befinde mich also gar nicht im Gegensatz zu den erwähnten Autoren.

Der Urin der Thiere wurde zunächst nacheinander bei schwach saurer neutraler und schwach alkalischer Reaction mit Ammoniumsulfat ausgesalzen. Das Filtrat wurde vorsichtig auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, alsdann, um das Urobilin zu entfernen, mit wasserfreiem Alkohol erschöpft. Dann wurde der Rückstand mit wenig heissem Wasser aufgenommen und nunmehr die Biuretprobe angestellt.

Diese fiel, wie zu erwarten, in beiden Proben positiv aus, doch war ein gradueller Unterschied deutlich zu bemerken. In der Probe vom magenlosen Hunde war die Probe kaum angedeutet, in der vom Controlthier entschieden deutlicher, sodass man auch diesen Befund mit den Fibrinversuchen im Einklang stehend bezeichnen kann.

Ziehen wir nun aus den beschriebenen Versuchen die Schlüsse, so ist namentlich durch die Fibrinversuche mit absoluter Sicherheit bewiesen, dass das im Urin ausgeschiedene, in saurer Lösung wirksame Eiweiss-spaltende Ferment Pepsin ist und nicht etwa ein autolytisches Ferment.

Es ist ferner erwiesen, dass Pepsin resorbirt wird. Es steht also wohl nichts der Vorstellung im Wege, dass auch Trypsin in wirksamer Weise resorbirt werden kann, und es ist ferner nicht unwahrscheinlich, dass das von Hedin und Bowmann in der Milz gefundene, in saurer Lösung wirksame Ferment in Beziehung zum resorbirten Pepsin steht.

Ueber Versuche, wie weit autolyische Spaltungen nach Exstirpation des Pankreas beobachtet werden, werde ich demnächst berichten. Eingeschlagen hat diesen Weg, soweit ich sehe, bisher nur F. Pick für die Untersuchung des glykogenspaltenden Fermentes mit dem Erfolg, dass dieses Ferment nach der Pankreasexstirpation sich noch in der Leber nachweisen liess. Allerdings scheinen dem Hunde die Speicheldrüsen nicht gleichzeitig mit dem Pankreas exstirpirt zu sein, und ausserdem kann die glykogenlösende Fähigkeit denn doch andere Bedingungen haben als die hydrolytische Eiweissspaltung.

Jena, 7. Januar 1903.

---

1) F. Pick, Ueber das glykogenspaltende Ferment der Leber. Beiträge zur chemischen Physiol. u. Pathol. Bd. III. 1902. Heft 4. S. 163.

VII.

Die totale Magenexstirpation bei Thieren.

Von

Dr. B. Grohé,

Privatdocent und Assistent der chirurgischen Poliklinik zu Jena.

Zur Ausführung der im vorstehenden Aufsatz von Matthes mitgetheilten Versuche über Fermente war es nothwendig, ein Thier zu besitzen, bei dem die Fundusdrüsen des Magens völlig ausgeschaltet waren.

Das zweckmässigste und einwandfreieste Object musste man erhalten, wenn Versuchsthieren der Magen in toto — im wahrsten Sinne des Wortes — entfernt wurde.

Dies war bisher Carvallo und Pachon nur bei einer Katze gelungen. Bei Hunden war es noch nicht geglückt.

Einer Anregung des Herrn Prof. Matthes leistete ich gerne Folge, bei Hunden nochmals den Versuch zu machen.

Wir glauben in unserm 6. Hunde [1]) ein Versuchsthier zu besitzen, von dem wir mit Sicherheit behaupten können, dass ihm der ganze Magen vom Oesophagus bis in's Duodenum exstirpirt ist. Zu dieser Annahme berechtigt uns nicht nur unser operatives Vorgehen und die Befunde anatomischer Art, sondern auch die erzielten physiologisch interessanten Resultate.

Ein in gewisser Beziehung classisches Vorbild existirte in dem bekannten von Czerny und Kaiser operirten Hunde, welcher späterhin Ludwig und Ogata [2]) zu Untersuchungen diente.

Czerny hatte eine Reihe von Magenoperationen verschiedenster Art an Hunden ausgeführt. Die Resultate sind in einer der leidigen — weil oft so schwer bibliothekarisch zu beschaffenden — Festschriften [3]) niedergelegt.

---

1) Vorgestellt in der medicin.-naturwissenschaftl. Gesellschaft zu Jena am 5. December 1902.

2) Ogata, Du Bois' Archiv. 1883. S. 89; Bunge, Lehrbuch der physiol. und pathol. Chemie. 1894. S. 151.

3) Czerny, Beiträge zur operativen Chirurgie. Stuttgart-Enke 1878.

Im 13. Versuch wurde am 22. December 1876 der „Magen fast vollständig exstirpirt," der Pylorustheil mit dem Fundustheil durch Naht vereinigt. Der Hund überstand den Eingriff ausgezeichnet. Er wurde später von Czerny dem Leipziger physiologischen Institut zu Untersuchungen über Magenfunctionen auf Wunsch überlassen und mit seiner Zustimmung im Frühjahr 1882, also 6 Jahre nach der Operation getödtet. Es zeigte sich, „dass an der Cardialseite ein kleiner Theil der Magenwand noch vorhanden war, welcher eine kugelige, mit Speisen gefüllte Höhle umschloss."

Der Versuch Czerny's wurde von Carvallo und Pachon[1]) mit Erfolg wiederholt. Aber auch hier blieb ein Stückchen Cardia stehen. Die Autoren geben selbst bei der Vorstellung des Thieres an „nous avons fait ablation aussi totale que possible de l'estomac"[2]). Dieses scheint sich auch bei der späteren Autopsie des Thieres ergeben zu haben, wie ich aus einer Notiz in den Comptes rendus de la soc. de biologie. 1894. p. 796 entnehme „l'autopsie a decélé une certaine portion restante de cardia". Die genaueren Angaben sollen sich finden in den Travaux du laboratoire de Ch. Richet. 1895. t. III. p. 456, welche mir leider nicht zur Verfügung standen.

Dieselbe Einschränkung ist auf einen Hund zu machen, dem von Monari[3]) eine Magenexstirpation gemacht wurde. De Filipi[4]) giebt an, „dass der Magen total exstirpirt wurde, mit Ausnahme eines kleinen trichterförmigen Streifens nahe an der Cardia".

Als einen weiteren Fall, bei dem es scheinbar weniger auf die radicale Entfernung des Magens ankam, finde ich bei Pawlow[5]) die Erwähnung, dass es Frémont gelungen, „den ganzen Magen des Hundes nach Thiry zu isoliren, d. h. das untere Ende des Oesophagus mit dem Duodenum zu vernähen und in den beiderseits geschlossenen Magen ein Fistelrohr einzuheilen".

Die erste wirklich vollständige Entfernung des Magens bei einem Thier, nämlich bei einer Katze, ist am 20. November 1894 Carvallo und Pachon gelungen.

---

1) Carvallo et Pachon, Une observation de chien sans estomac. — Comptes rendus de la société de biologie. 25. November 1893.

2) Dieselben, Recherches sur la digestion chez un chien sans estomac. Archives de physiologie. 5. série. VI. Bd. 1894. p. 107.

3) Monari, Bruns' Beiträge z. klin. Chir. XVI. Bd. 1896. S. 479.

4) De Filipi, Academie royale des sciences de l'institut de Bologne. 18. Febr. 1894. p. 324. — Arch. italiennes de biologie. 1894. tom XXI. p. 445. 447. — Deutsche med. Wochenschr. XX. Bd. 1894. S. 780.

5) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (übersetzt von Walter). Wiesbaden-Bergmann. 1898. S. 18.

Sie [1]) gingen an den Versuch bei der Katze heran, um die Verdauungsversuche auch bei anderen Carnivoren auszuführen und fanden dabei zu ihrer angenehmen Ueberraschung, dass die anatomischen Verhältnisse bei der Katze insofern viel günstiger lagen, als man bei ihr die den Oesophagus und Cardia wie eine Messerscheide umgebenden Gewebe sehr leicht lospräpariren und den Oesophagus sehr weit in die Bauchhöhle herabziehen kann, so dass auch eine Vereinigung mit dem Duodenum gelang (vgl. die Abbildung im Arch. de phys. 1895. p. 352). Dass die Exstirpation wirklich total ausgeführt war, zeigte die Autopsie der sechs Monate später (am 18. Mai 1895) gestorbenen Katze [2]).

Wir benutzten als Versuchsmaterial aus äusseren Gründen wieder Hunde, und zwar nur weibliche, da der zu untersuchende Urin mit dem Katheter entnommen werden sollte und zur gröseren Bequemlichkeit die Vagina caudalwärts gespalten wurde.

Die Operationen wurden im Laboratorium der medic. Poliklinik zu Jena unter Assistenz von Prof. Matthes und Dr. Spiethoff ausgeführt, unter den dem heutigen Stande der Wissenschaft entsprechenden aseptischen Cautelen, ohne dass wir einen so umfangreichen Apparat in Bewegung setzen mussten, wie ihn Pawlow [3]) fordert, denn unsere Misserfolge waren durch die Umstände des Eingriffes bedingt.

Die Thiere hatten 1 Stunde und 1/2 Stunde vor der Operation je 0,1 Morphiumlösung subcutan erhalten. Bei grösseren Individuen mussten zuweilen noch 2 weitere Spritzen derselben Dosis gegeben werden. Dann waren die Thiere meist derart narkotisirt, dass in den seltensten Fällen noch etwas Aether per inhalationem gereicht werden musste. Dies war besonders der Fall, wenn das Peritoneum parietale geschädigt wurde und bei Zerrungen am Oesophagus, wenn dieser möglichst stark herabgezogen wurde, um die Naht anlegen zu können. Es decken sich diese Angaben mit den sorgfältigen und werthvollen Beobachtungen Lennander's [4]).

Heidenhain giebt an, dass er bei allen Vivisectionen, welche nicht Immobilisirung durch Curare nöthig machen, Injectionen von Morph. mur. in eine Vene anwendet. Für einen mittelgrossen Hund genügten ihm in der Regel 4 ccm einer 2 proc. Lösung.

„Es giebt aber einzelne Thiere, sagt er, bei welchen keine Mor-

---

1) De l'exstirpation totale de l'estomac chez le etat. Compt. rendu de la soc. de biologie. 1894. p. 794 u. Archiv de physiologie. 1895. p. 349.

2) Ibidem. 1895. p. 429.

3) l. c. p. 21 und Ergebnisse der Physiologie. I. Jahrg. 1. Abth. S. 246. Wiesbaden. Bergmann. 1902 (Pawlow, Die physiol. Chirurgie des Verdauungscanals). Vgl. auch Cohnheim, Die Innervation der Verdauung. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 52. S. 2173.

4) Lennander, Ueber die Sensibilität der Bauchhöhle u. s. w. Centralbl. für Chir. 1901. S. 208 und Mittheil. a. d. Grenzgebieten der Med. u. Chir. X. Bd. 1902: Beobachtungen über die Sensibilität der Bauchhöhle.

phiumdosis den erwünschten Schlafzustand herbeiführt. In solchen Fällen ist eine auf das Morphium folgende mässige Chloroforminhalation von grossem Nutzen[1]).

Die Hunde waren vorher schon gründlich gereinigt, wurden dann auf einem Operationstisch festgebunden, rasirt, geseift und desinficirt. Meistens wurden die Operationen am frühesten Morgen ausgeführt, damit die Thiere einen leeren Magen hatten, andererseits auch nicht durch Fasten geschädigt waren. Sie bekamen am Abend vorher noch eine Milchsuppe und zeigte sich bei der Operation am anderen Morgen der Magen so gut wie leer.

Zur Eröffnung der Bauchhöhle bedienten wir uns in den ersten fünf Fällen eines schrägverlaufenden Schnittes am linken Rippenbogen entlang, beginnend in der Mittellinie, endend in der linken Mammillarlinie; zuweilen setzten wir einen senkrechten Schnitt durch's Peritoneum und den Zwerchfellsrand darauf, um noch besser an den Oesophagus zu gelangen.

Das war überhaupt die grösste Schwierigkeit: die Versorgung des Oesophagusstumpfes.

Schon beim Menschen arbeitet man in einem Gebiet, welches der anatomischen Lage nach Schwierigkeiten bietet bei der Sicherung der Peritonealhöhle vor Infectionsmöglichkeiten, da man doch am eröffneten Intestinaltract arbeitet, sodass Kocher[2]) diese Umstände in gewissem Sinne als Contraindication aufstellt. Es ist nämlich am Oesophagus nicht so viel Gewebe zur Verfügung, um sicher eine Klemmzange anzulegen und dann noch in ausreichendem Gewebe unter guter Situation eine Vereinigung mit dem unteren Intestinalabschnitt herbeizuführen.

Einige Autoren[3]) behaupten zwar, man könne den Oesophagus meist einige Centimeter aus dem Zwerchfellhiatus hinausziehen.

Dass dem nicht immer so ist, ersehen wir aus Kocher's Beobachtungen, der angiebt, dass der Oesophagus aus dem Foramen oesophageum nicht heruntergezogen werden kann, dass vielmehr das Zwerchfell und die Pleura beim Versuch hierzu mitkommen, sodass eine Eröffnung der Pleurahöhle bei der Trennung eintreten kann, wie eine sofort tödtlich endende Beobachtung gelehrt hat.

Ich selbst habe die fraglichen Verhältnisse an mehreren Leichen studirt und gefunden, dass bei diesen die Fixation des Oesophagus meist eine solch feste war, dass ein wesentliches Hinab- und Herausziehen des unteren Oesophagusendes aus dem Hiatus nicht möglich ist.

Namentlich für Operationen am kranken menschlichen Magen mag die ersterwähnte Beobachtung richtig sein.

Die vis medicatrix naturae hat schon vorgesorgt, indem durch die narbige Schrumpfung der pathologischen Processe (meist wohl der Carcinome), — denn um solche schweren Veränderungen

1) In Hermann's Handbuch der Physiologie. V. Bd. 1. Theil. S. 107.

2) Kocher, Chir. Operationslehre. 4. Aufl. 1902. S. 333.

3) v. Mikulicz und Kausch, Handb. d. prakt. Chir. III. 1. S. 209. 1900. — Roux, Encyklopädie der ges. Chirurgie. II. Bd. S. 89. 1902.

handelt es sich doch bei den Operationen — ein allmähliches Herunterziehen der oberen Partieen stattgefunden hat und dadurch die suspendirenden Gewebe gedehnt sind und nachgegeben haben. Dadurch wird es möglich sein, eine Abschlussklemme anlegen zu können und noch 4—5 cm Oesophagusgewebe zur Naht zur Verfügung zu haben.

Andererseits findet durch dasselbe Moment natürlich in ebensolcher Weise eine Dehnung und Annäherung des duodenalen Abschnittes oralwärts statt, sodass dadurch eine Adaptirung der oesophagealen und duodenalen Lumina ermöglicht wird.

Bei unseren Versuchsobjecten fielen diese begünstigenden Momente leider fort. Im Gegentheil hatten wir insofern noch erschwerende Umstände, als die Fixation des Oesophagus und Magens am Zwerchfell beim Hunde eine viel festere und umfangreichere ist als beim Menschen, was wohl durch die veränderte Suspension des Tractes beim Vierfüssler bedingt sein mag.

Diese Verbindung wird nach Ellenberger und Baum[1]) durch das Ligamentum gastrophrenicum gebildet, welches ausser aus dem Peritoneum aus kurzen, derben Bindegewebsmassen besteht, die rund um die Cardia entspringen und in die Umgebung des Hiatus oesophageus des Zwerchfelles gehen.

Die Zerrung durch diese Gewebstheile resp. ihre Ausseracht-lassung hat nicht nur die Operationen erschwert, sondern auch zur venösen Stase und zur Mortificationstendenz geführt; im 7. Versuch bei Czerny entstand sogar ein Loch im Herzbeutel.

Auch uns sind Schwierigkeiten erwachsen; wie wir sie im 6. Versuch zu umgehen verstanden, wird die Operationsgeschichte lehren. Ich will nur noch erwähnen, dass der Zutritt zum Operationsgebiet beim Hunde noch dadurch beengt wird, dass der von den beiderseitigen Rippenbögen gebildete Thoraxwinkel beim Hunde in Folge der Configuration des Brustkorbes ein sehr spitzer ist.

Die Operationsmethoden und die Todesursachen bei den fünf ersten Versuchsthieren waren verschiedene.

Bei den ersten 2 Thieren exstirpirten wir die Mägen in toto, verschlossen den Oesophagusstumpf durch doppelte Nahtreihen und machten eine Duodenostomie, indem das Duodenallumen in die Bauchwunde vernäht wurde. Beide Thiere gingen im Verlauf der nächsten 2 × 24 Stunden ein, nachdem sie ganz munter gewesen waren, ihnen auch schon Nahrung durch die Fistel verabreicht war.

1) Ellenberger und Baum, System. u. topograph. Anatomie des Hundes. Berlin, Reimer, 1891.

Die Sectionen ergaben keinen den Tod erklärenden Befund. Es mussten also noch andere Factoren mitspielen.

Bei einer Reihe ihrer ebenfalls gestorbenen Katzen hatten Carvallo und Pachon[1]) an trophische oder reflectorische Störungen gedacht, welche durch die Durchschneidung der Nervi vagi veranlasst sein sollten. Möglich, dass so etwas auch bei uns die Ursache des Todes war.

Wir erinnerten uns ausserdem an die von v. Mering[2]) beobachteten Bilder der Tetanie, unter denen Hunde bei Anlegung von completen Duodenalfisteln am 3.—8. Tage post operationem zu Grunde gingen. Die Symptome bestanden „in Zuckungen der Extremitäten und der Gesichtsmuskeln; die Thiere hatten starre Extremitäten, gingen wie mit Drahtbeinen, stöhnten, knirschten mit den Zähnen, hatten nicht selten weite Pupillen, gingen zuweilen mit den Vorderfüssen auf dem Fussrücken, zeigten mitunter Parese einer Extremität und regelmässig stark gesteigerte Reflexerregbarkeit. Die Thiere verriethen Durst, konnten aber das Maul nicht öffnen und nur äusserst mühsam schlucken, es trat dann Somnolenz, tiefe Athmung ein und bald erfolgte der letale Ausgang“. Diese Symptome deckten sich mit den Erscheinungen, welche Kussmaul zuerst vor 25 Jahren als Magentetanie beschrieben hat. v. Mering hielt es für wahrscheinlich, „dass der Ausfall des Mundsecretes (Speichelsaft, Mundschleim) oder der Ausfall einer vom Magen abgesonderten Substanz (Salzsäure, Mucin u. s. w.), welche normaler Weise in den intermediären Stoffwechsel gelangen, die Symptome veranlasst“.

Der Ausfall des Mundsecretes bestand bei unsern beiden Hunden 1 und 2, da wir einen blindsackähnlichen absoluten Verschluss des Oesophagus hergestellt hatten und von wesentlichen Resorptionsvorgängen in diesem oberen Intestinalabschnitt dürfte kaum die Rede sein. Die Krankheitssymptome waren in diesen beiden Fällen auch nicht so ausgesprochen gewesen, der Tod auch sehr früh eingetreten, so dass wir keine ausreichende Erklärung für die Misserfolge hatten.

Dass die erwähnte Tetanie aber auch bei freiem Abfluss des Mundhöhlensecretes in den Darm erfolgen kann, sahen wir an einem weiteren Versuchsthier, bei dem nach totaler Entfernung des Magens eine Vereinigung des Oesophagus mit dem Duodenum gelang. 30 Stunden post operationem bekam der Hund Zuckungen in den

1) Carvallo und Pachon, Arch. de phys. 1895. p. 352.

2) v. Mering, Ueber die Function des Magens. — Verhandl. d. XII. Congresses f. innere Medicin. 1893. S. 474.

Beinen, er lief immer drahtbeiniger umher, knirschte mit den Zähnen und starb unter Steigerung der Erscheinungen am 3. Tage nach der Operation. Auch hier gab die Section keinen Aufschluss.

Bei dem Fehlen des Magens traf hier auch die Anschauung von Feranini[1]) nicht zu, welcher für einen Fall von Magentetanie eine Intoxication annimmt, „die sicherlich vom Magen ausgeht, indem zweifellos eine gesteigerte Giftproduction vorliegt und nicht etwa eine verminderte Ausscheidung."

Um nun alle Zerrungen der Organe zu vermeiden, beschloss ich ebenso vorzugehen wie Schlatter und v. Bardeleben es beim Menschen gethan hatten, nämlich eine Communication zwischen dem Oesophagus und einer hohen Jejunumschlinge herzustellen.

Zunächst thaten wir dies bei zwei Thieren der Einfachheit und Bequemlichkeit halber mit dem Murphyknopf. In beiden Fällen hielt derselbe nicht und es traten Perforationsperitonitiden ein. Dem Knopf war auch zu viel zugemuthet, trat doch bei jeder Schluckbewegung eine Zerrung am Knopfe ein und dieser konnte einmal nicht durch das Zwerchfell hinaufsteigen, dann bildete der seitlich durch ihn fixirte Dünndarm eine Art queren Riegels.

Das sicherste schien uns eine gut angelegte Naht.

Da wir für diese aber wenigstens etwas erreichbares Gewebe unter dem Diaphragma erhalten mussten, liessen wir ca. 1 cm vom Cardiatheil des Magens stehen, exstirpirten aus ihm die Mucosa, was nicht schwierig, und erreichten so, dass de facto alle secernierenden Drüsen des Magens entfernt waren. Die Operation gestaltete sich demnach folgendermaassen.

6. „Rido", schöner, mittelgrosser Schäferhund, 6. November 1902: Gastrectomie, Oesophago-Jejunostomie.

Versuchsweise wählten wir einen Längsschnitt durch den linken Musc. rect., unter Beiseiteschieben der Milchdrüsen am Rippenbogen beginnend. Der Magen wird schnell von seinen Blutgefässen durch Unterbindung befreit. Abklemmen des Pylorustheils des Magens mit Doyen-Klemme, das Duodenum wird durch Gummischlauch abgeschnürt, Durchtrennung des Duodenums, wie sich zeigt ca. $1\frac{1}{2}$ cm vom Pylorus duodenalwärts entfernt. Einstülpung und doppelte Nahtreihe des Duodenalendes. Ca. 20—30 cm unterhalb dieses wird eine Dünndarmschlinge gewählt und an die hintere Oesophagus-Magenwand gebracht, indem mit dem nach vorne und oben gewälzten, sonst ganz frei präparirten Magen der Oesophagus recht nach unten gezogen wird.

Nun wird durch eine feine Seidennahtreihe die dem Mesenterialansatz gegenüberliegende Dünndarmseite mit der hinteren Cardiawand

---

1) Centralbl. f. innere Medicin. 1901. Nr. 1 (Histol. Veränderungen des Centralnervensystems und des Magens bei Tetanie des Magens).

ca. 1 cm unterhalb des richtigen Oesophagusendes vernäht, indem Serosa und Muscularis jederseits durchstochen wird. Nachdem so Magen und Dünndarm uneröffnet durch eine Nahtreihe vereint, wird der funduswärts abgeklemmte Magen dicht unter der Naht durchgeschnitten und ist dadurch exstirpirt. Es steht nur noch ein ca. 1 cm langer Saum der Cardia. Aus diesem lässt sich leicht die z. Th. hervorquellende Mucosa — wir dürfen wohl sagen — mit Sicherheit ganz exstirpiren, sodass als Rest nur noch der Saum der Serosa und Muscularis stehen bleibt, einige stärker blutende Gefässe bei dieser Excision werden unterbunden. Nun wird der Dünndarm ventralwärts (also dem Operateur zu) von der Naht in der Länge dieser aufgeschnitten und zunächst die hintere Wand der Communicationsöffnung durch eine innere Nahtreihe Muc.-Musc. des Dünndarms, Muscularis der Cardia vereint.

In derselben Weise werden dann die vorderen beiden Ränder verschlossen und hier über eine Lembert'sche Nahtreihe angelegt. Drei Etagennähte der Bauchdecken mit Catgut fortlaufend, ebenso die seidene Bauchdeckennaht. Dauer der Operation ca. 2 Stunden. Nachmittags bekommt der Hund einen Nährklystir, am 17. mgs. eine subcutane Kochsalzinfusion u. s. f., am 18. darf er das erste lauwarme Wasser in kleinen Dosen saufen.

Eine Störung der Heilung trat noch ein, als am 21. November Nachmittags der Hund gerade von Dr. Spiethoff vorgefunden wird, als sich 2 grosse Darmschlingen aus einem Spalt der Bauchdecken hervordrängen. Es hatten sich derweil die Menses eingestellt, einige verletzte Milchdrüsen hatten stark secernirt, dadurch war wohl das Catgut aufgelöst und der Prolaps entstanden. Es gelang College Spiethoff, die Schlingen sofort unter eine antiseptische Bedeckung zu bringen, ich war sofort zur Stelle und nach Abspülen der Darmschlingen reponirten wir sie wieder. Während dieser Manipulation hatte der Hund stark flüssig-breiige Massen, die hässlich rochen, gebrochen. Ich fand in einer Dünndarmschlinge nun eine ca. 8 cm lange, ganz frische Invagination, welche ich leicht lösen konnte. Wie sich dann zeigte, hatte der Hund schon vorher vomirt, wobei wohl die Invagination entstanden war. Die Bauchdecken wurden nun etagenweise mit Silberdraht vernäht.

Am 23. November war kein Brechen mehr eingetreten, der Hund kümmerte aber sehr; keine Temperatursteigerungen.

24. November sah er besser aus; hatte Stuhlgang gehabt, rührte aber keine Milch an, wohl aber Wasser. Die Hautnaht musste durch einige Seidennähte noch gesichert werden. Abends genoss er die ersten wenigen Bissen fein gehackten Fleisches.

Er erholte sich immer mehr, über die weiteren an ihm ausgeführten Versuche hat Prof. Matthes schon berichtet[1]).

Von den operativen Erfahrungen bei diesen Versuchen möchte ich zusammenfassend erwähnen, dass der Längsschnitt in die Bauchdecken wie bei Fall 6, und zwar in der Mitte, doch wohl den besten Einblick giebt. Dass bei uns sich die Bauchdeckennähte vorzeitig lösten, lag an den besonderen Umständen der Lactation. Ich würde fernerhin zur Sicherheit doch Seide zu allen Etagennähten nehmen

---

1) Zusatz bei der Correctur: Am 9. Febr. 1903 befindet er sich dauernd wohl.

und Knopfnähte anlegen; die ganzen Bauchdecken durch einige weite, alle Schichten durchgreifende Silberdrähte gleichsam als Entspannungsnähte sichern, wie es Küster bei allen Laparatomien macht. Sie sind beim Vierfüssler, wo die Intestina auf der Naht lasten, besonders werthvoll.

Das Freipräpariren des Magens vom Omentum minus und majus macht keine Schwierigkeiten. Von Gefässen sind zu unterbinden unschwer am Pylorus die Art. coron. dext sup. s. pylorica und die Arteria gastro-epiploica dext s. coron. dext. inf. aus der Art. gastro-duodenalis. Vorsehen muss man sich bei der Art. lienalis; sie wendet sich am Pankreas vorbei nach der linken Seite und gelangt beckenwärts am Magen in das Omentum majus, in welchem sie sich in den Ramus gastricus (Art. coron. inf. sin. s. gastro-epiploic. sin.) und lienalis theilt; die Theilung erfolgt zuweilen schon ziemlich weit in der Mittellinie, zuweilen weit nach links, so dass es uns im Fall 2 passirte, dass wir den Hauptstamm der Art. lienalis mitfassten und schliesslich auch unterbanden und die Milz der Vorsicht halber mit entfernten, was auch Czerny schon versuchsweise gethan. Da man so bei der Unterbindung des Stammes des Ramus gastricus Ungelegenheiten haben kann, empfiehlt es sich, deren Aeste einzeln zu unterbinden.

Schwierigkeiten mit dem Pankreas, wie sie Kaiser (Czerny l. c. S. 152) schildert und wie sie Prof. Enderlen-Marburg nach brieflichen Mittheilungen bei Magenoperationen am Hunde gefunden, indem es dem Pylorus dicht anlag und so in Mitleidenschaft gezogen, sind mir nie entstanden.

Vorsehen muss man sich bei der Durchtrennung des Duodenums natürlich, dass man nicht die Ausführungsgänge des vereinigten Duct. choledoch. u. pancreat. und den magenwärts gelegenen zweiten Pankreasgang verschliesst.

An der Cardia kam man oft schon in's Gefecht mit den Arteriae oesophageae, deren genaue Versorgung nöthig war, da sie sonst sehr durch Blutung die Einsicht störten.

Ist es somit gelungen, der „chat agastrique“ einen canis agastricus zur Seite zu stellen, so darf ich wohl abschliessend bemerken, dass wir in der menschlichen Chirurgie 3 Fälle von totaler Magenexstirpation besitzen (Schlatter, v. Bardeleben, Pauchet). Alle übrigen in der Arbeit von Herczel (Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 34. Bd. 1902.) angeführten Fälle entsprechen, soweit ich die Originalarbeiten einsehen konnte, nicht den hier berührten Forderungen. Die Operationen sind auch von ganz anderen Gesichtspunkten aus gemacht.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Beiträge zur Kenntniss des Phlorhizindiabetes.

Von

Dr. Ludwig Knopf.

I. Ueber den Einfluss verschiedenartiger Phlorhizinvergiftung auf die Zuckerausscheidung.

Die hier im Institut gemachten Beobachtungen über den Phlorhizindiabetes liessen es wünschenswerth erscheinen, die Umstände näher zu untersuchen, von denen die Grösse der durch Phlorhizin bewirkten Zuckerausscheidung abhängig ist. — Es ist bekannt, dass cet. par. innerlich verabreichtes Phlorhizin eine erheblich schwächere Wirkung äussert als subcutan beigebrachtes; Loewi[1]) hatte ferner gefunden, dass die jeweils mit Beziehung auf die Zuckerausscheidung maximal vergiftende Gabe bei einer Steigerung der Nahrungszufuhr nicht mehr maximal zu wirken brauche. — Ich habe diese letztere Angabe auf Veranlassung von Herrn Prof. Hans Meyer einer Nachprüfung unterzogen und ferner den Einfluss untersucht, den das für die Phlorhizininjection benutzte Lösungsmittel sowie die Grösse und die zeitliche Vertheilung der Phlorhizingaben auf die Zuckerausscheidung ausüben. — Bei der Ausführung meiner Untersuchungen hatte ich mich des Rathes und der Unterstützung des Herrn Dr. O. Loewi zu erfreuen.

Als Versuchsthiere dienten Hunde.

Die Thiere befanden sich in Käfigen, die eine quantitative Aufsammlung des Harnes ermöglichten; da zudem in allen Fällen zum Beginn und zum Schluss jeder Periode, in den meisten auch während der Periode selbst, katheterisirt wurde, gelang es mir fast durchweg, den Urin ohne weiteres quantitativ zu erhalten. In wenigen Fällen entleerten die Thiere den Harn in den Käfig. Dann wurde mit Wasser sorgfältig nachgespült und das Spülwasser mit dem Urin vereinigt.

1) Dieses Archiv. Bd. XLVII. S. 48. 1902.

Der Zucker wurde in allen Versuchen durch Polarisation vor und nach Vergährung des Harnes bestimmt. Die Stickstoffbestimmungen wurden nach Kjeldahl ausgeführt.

Das Phlorhizin wurde subcutan injicirt, die Einspritzung geschah zumeist nur alle acht Stunden; einmal haben nämlich die Versuche Lusk's[1]) gezeigt, dass die Phlorhizinwirkung so lange anhält. Da dies aber nur für die von dem genannten Forscher angewandte „maximale" Phlorhizindose feststeht, habe ich eigene Versuche über die Wirkung zwischengesetzter Dosen ausgeführt, die im Laufe der Versuchsschilderung ihre Stelle finden sollen. Zum anderen musste davon Abstand genommen werden, die Wirkung einer Dose abklingen zu lassen und dann die nächst höhere zu nehmen, da in den phlorhizinfreien Perioden sich immer wieder Glykogen bildet, so dass man jedesmal eine anfängliche Glykogenausschwemmung erhalten hätte. Deshalb entschloss ich mich zur Unterhaltung einer constanten Phlorhizinapplication. — Zunächst wurde das Phlorhizin vor jedem Versuch abgewogen, in 1 proc. Natriumcarbonatlösung (je 10 ccm für 0,5 g Phlorhizin) durch Erwärmung auf Körpertemperatur gelöst und injicirt.

Das Umständliche der jedesmaligen Wägung kann selbstverständlich umgangen werden durch Benutzen einer vorräthig gehaltenen Lösung; eine alkoholische Lösung von Phlorhizin hält sich unverändert, die Sodalösung bräunt sich aber sehr bald, und es bedurfte der Feststellung, ob sie dadurch wesentlich an Wirksamkeit abgenommen hätte. Zu diesem Behuf wurde der folgende Versuch unternommen.

1. Einfluss des Lösungsmittels.

Es wurde zuerst abwechselnd jedesmal frisch bereitete und vorräthig gehaltene braun gewordene Lösung von Phlorhizin in 1 proc. Soda benutzt. Unmittelbar daran schloss sich eine weitere Beobachtungsreihe, in der das Phlorhizin in 25 proc. Alkohol gelöst zur Injection kam (s. Tabelle I auf S. 125).

Diese Tafel zeigt, dass ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung der frisch bereiteten und der alten, braun gewordenen Phlorhizin-Sodalösung nicht besteht, wohl aber ein sehr bedeutender zwischen der alkalisch-wässerigen und der neutral-alkoholischen; letztere Lösung wirkt viel stärker zuckertreibend: Die durchschnittliche Zuckermenge stieg von ca. 5,0 g auf 8,0 g pro Periode. Dabei ist die Stickstoffausscheidung kaum höher, sodass

1) American Journal of Physiology. Vol. I. 1898. Nr. III. p. 395.

Tabelle I.

Weiblicher Dachshund, 5,8 kg. Hungert 48 Stunden. Vom 2. Mai 1902 ab erhält er pro die 300 g Fleisch und 30 g Fett; alle 8 Stunden 0,01 Phlorhizin; Wasser ad libitum.

Datum	No. der Periode	A Dosis abgewogen und in Soda gelöst				B Vorräthig gehaltene alkalische Lösung			
		Urinmenge	Zucker	N	D : N	Urinmenge	Zucker	N	D : N
2. Mai	I	41	2,09	1,05	1,99 : 1	—	—	—	—
″	II	78	3,12	2,62	1,19 : 1	—	—	—	—
″	III	95	5,62	3,54	1,59 : 1	—	—	—	—
3. Mai	IV	—	—	—	—	62	4,29	2,48	1,73 : 1
″	V	—	—	—	—	72	4,06	2,60	1,56 : 1
″	VI	—	—	—	—	97	5,07	3,07	1,65 : 1
4. Mai	VII	—	—	—	—	91	5,69	3,03	1,88 : 1
″	VIII	—	—	—	—	83	5,85	2,76	2,12 : 1
″	IX	—	—	—	—	93	6,32	3,47	1,82 : 1
5. Mai	X	—	—	—	—	83	4,37	2,92	1,50 : 1
″	XI	—	—	—	—	61	4,11	2,10	1,96 : 1
″	XII	87	5,38	4,69	1,15 : 1	—	—	—	—
6. Mai	XIII	—	—	—	—	76	3,74	2,92	1,28 : 1
″	XIV	98	5,46	3,84	1,42 : 1	C alkoholische Lösung			
″	XV	84	5,15	3,52	1,46 : 1				
7. Mai	XVI	77	4,06	3,23	1,26 : 1				
″	XVII	—	—	—	—	95	7,87	3,67	2,14 : 1
″	XVIII	—	—	—	—	92	8,59	3,63	2,37 : 1
8. Mai	XIX	86	7,83	3,07	2,55 : 1	—	—	—	—
″	XX	—	—	—	—	92	7,18	3,52	2,04 : 1
″	XXI	—	—	—	—	88	8,66	3,28	2,64 : 1
9. Mai	XXII	—	—	—	—	96	8,08	3,53	2,26 : 1

das Verhältniss D : N von ca. 1,4 auf 2,5 ansteigt. Dies Ergebniss ist insofern bedeutsam, als es zeigt, dass die Art des Lösungsmittels von wesentlichem Einfluss auf die Grösse der Zuckerausscheidung beim Phlorhizindiabetes ist. Was die Ursache ist, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen; doch wäre daran zu erinnern, dass die Resorption alkoholischer Lösungen verschiedener Stoffe auch an anderen Körperstellen, z. B. vom Darm aus, ausgiebiger ist als die von wässerigen[1]). Auch könnte es möglich sein, dass in alkalischer Lösung das Phlorhizin von den Geweben z. Th. zersetzt wird, nicht aber in neutraler.

---

1) Es ist bemerkenswerth, dass die Wirkung der die Reihe der Versuche mit alkoholischer Lösung unterbrechenden Injection einer frisch abgewogenen und in Soda gelösten Dosis ihrer Wirkung nach nicht aus der Reihe fällt. Vielleicht ist die Ursache dafür in einer Nachausscheidung zu suchen.

2. Einfluss der Gabengrösse.

a) bei gleichbleibender Nahrung.

Ich ging nun zur vergleichenden Prüfung der Wirksamkeit verschieden grosser Phlorhizindosen an demselben Thier über. Dabei beobachtete ich die Vorsicht, von Zeit zu Zeit wieder eine kleinere Dosis einzuschalten. Der neue Versuch No. II schloss sich an den vorhergehenden unmittelbar an. Die Zahlen der drei letzten in Tabelle I mitgetheilten Perioden führe ich zu Anfang von Tabelle II nochmals an, um die Uebersicht zu erleichtern.

Tabelle II.

Derselbe Hund; gleiche Versuchsanordnung wie bei I.

Datum	No. der Periode	Urinmenge	Zucker	N	D : N	Dosis	Gewicht in g
8. Mai	XX	92	7,18	3,52	2,04 : 1	0,01	6160
"	XXI	88	8,66	3,28	2,64 : 1	"	—
9. Mai	XXII	96	8,08	3,53	2,26 : 1	"	6220
"	XXIII	98	9,36	3,33	2,81 : 1	2 × 0,01[1])	—
"	XXIV	132	8,12	4,51	1,80 : 1	0,02	—
10. Mai	XXV	100	11,70	4,46	2,63 : 1	2 × 0,01[1])	6110
"	XXVI	81	9,46	3,45	2,71 : 1	2 × 0,01[1])	—
"	XXVII	78	7,02	3,79	1,85 : 1	0,01	—
11. Mai	XXVIII	123	11,75	4,63	2,53 : 1	2 × 0,01[1])	6150
"	XXIX	112	8,58	4,59	1,87 : 1	0,01	—
"	XXX	100	10,92	3,65	2,82 : 1	2 × 0,01[1])	—
12. Mai	XXXI	91	8,66	3,80	2,28 : 1	0,02	6210
"	XXXII	104	7,02	4,49	1,56 : 1	0,02	—
"	XXXIII	99	5,38	3,10	1,74 : 1	0,01	—
13. Mai	XXXIV	98	9,36	2,97	3,0 : 1	2 × 0,02[1])	6200
"	XXXV	139	10,14	3,24	3,2 : 1	0,04	—

Wie aus der Tabelle hervorgeht, erhielt das Thier von Periode XXIII ab die doppelte Dosis Phlorhizin und zwar wechselnd in einer oder zwei Injectionen. Auch wurden, wie schon gesagt, von Zeit zu Zeit Injectionen von 0,01 g eingeschoben. Die zwar nicht besonders regelmässigen Zahlen der Tabelle zeigen doch mit Sicherheit, dass bei Zwischenschaltung einer Dosis von 0,01 in die Mitte der Periode die absolute Zuckerausscheidung etwas ansteigt. Die Stickstoffausscheidung steigt ebenfalls, aber relativ weniger, so dass eine wenn auch nur geringfügige Steigerung des Verhältnisses D : N unverkennbar ist. Die Tabelle zeigt ferner, dass die Wirkung der einmaligen Dosis von 0,02 geringer ist, als die der zweimaligen Gabe von 0,01. Dies geht besonders aus den Zahlen der Periode

1) Die zweite Dose wurde in der Mitte der Periode gegeben.

XXXII deutlich hervor, die nicht mehr unter der Nachwirkung einer voraufgegangenen Doppeldosis stand.

Die Wirkung einer Gesammtgabe von 0,04 in einer Dosis oder in zwei Dosen zu 0,02 auf die Zuckerausscheidung ist nicht stärker als die von 0,02 auf zwei Dosen vertheilt. Das Verhältniss D : N war dabei in Periode XXXIV und XXXV ein etwas höheres, da die Stickstoffausscheidung absank.

Zur Sicherung der bislang erhaltenen Resultate wurde der letzte Theil des Versuches wiederholt und die Untersuchung über die Wirksamkeit verschiedener Dosen weitergeführt.

Tabelle III.

Derselbe Hund wie in Tabelle II, 6090 g schwer. Versuchsanordnung wie in den früheren Versuchen.

Datum	No. der Periode	Urinmenge	Zucker	N	Dosis	D : N	Bemerkungen
29. Mai	I	112	10,53	3,53	2 × 0,02	2,7 : 1	—
„	II	102	9,72	3,72	0,04	2,6 : 1	—
30. Mai	III	104	9,36	3,59	2 × 0,02	2,6 : 1	—
„	IV	129	9,28	4,47	2 × 0,02	2,1 : 1	—
„	V	135	11,31	4,17	0,04	2,6 : 1	—
31. Mai	VI	129	8,97	4,02	0,04	2,2 : 1	—
„	VII	128	10,92	3,95	2 × 0,02	2,8 : 1	—
„	VIII	111	10,53	4,00	0,02	2,5 : 1	—
1. Juni	IX	—	—	—	—	—	An diesen beiden Tagen wurde pro Periode 0,04 g injicirt, aus äuss. Gründen aber d. Harn nicht analys.
2. Juni	X	—	—	—	—	—	
„	XI	925	10,92	4,00	2 × 0,02	2,7 : 1	Im Laufe der Periode 2 × je 500 ccm Wasser mit der Schlundsonde.
„	XII	165	8,87	3,58	0,04	2,5 : 1	—
3. Juni	XIII	122	8,19	3,33	2 × 0,02	2,4 : 1	—
„	XIV	123	9,75	3,51	4 × 0,01	2,8 : 1	—
„	XV	113	8,23	3,69	0,04	2,3 : 1	—
4. Juni	XVI	122	9,75	3,65	0,08	2,6 : 1	—
„	XVII	98	7,02	3,19	0,08	2,2 : 1	Dosis abgewogen und in Soda gelöst injicirt.
„	XVIII	103	5,07	3,84	0,08	1,3 : 1	do.
5. Juni	XIX	120	10,14	3,11	0,16	3,2 : 1	
„	XX	100	7,13	3,60	0,16	1,9 : 1	do.
„	XXI	134	12,87	3,72	0,32	3,4 : 1	—
6. Juni	XXII	126	9,36	3,30	0,64	2,8 : 1	—
„	XXIII	145	10,14	3,75	2 × 0,32	3,0 : 1	—
„	XXIV	159	10,45	3,97	1,0	2,6 : 1	—

Die ersten Perioden bestätigen das Ergebniss des vorhergehenden Versuches; denn wiederum wirkte die einmalige Gabe von 0,04 g nicht intensiver auf die Zuckerausscheidung wie die zweimalige Gabe von 0,01 im letzten Versuch.

Desgleichen blieb die Zuckerausscheidung dieselbe, mochte ich einmal 0,04 oder 2 × 0,02 oder 4 × 0,01 injiciren. Auch die weitere

Steigerung der Phlorhizingabe auf 1 × 0,08 oder 2 × 0,04, 1 × 0,16 1 × 0,32, 1 × 0,64, 2 × 0,32, 1 × 1,0 war von keiner stärkeren Wirkung auf die Zuckerausscheidung begleitet.

Es wurde also bei diesem Thier durch eine 6 mal tägliche, alle vier Stunden gegebene Injection von 0,01 g Phlorhizin in alkoholischer Lösung die für das Thier unter den angeführten Lebensbedingungen maximale Zuckerausscheidung erreicht.

In den Perioden XVII, XVIII und XX der vorstehenden Tabelle wurde die Phlorhizindosis wieder jedesmal frisch abgewogen, in Soda gelöst und injicirt. Die Zahlen der betreffenden Perioden beweisen wiederum deutlich die bedeutend geringere Wirksamkeit der alkalischen Phlorhizinlösung gegenüber der alkoholischen.

Um den Einfluss einer durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr herbeigeführten Erhöhung der Diurese zu beobachten, erhielt der Hund im Laufe der Periode XI zweimal je 500 ccm Wasser durch die Schlundsonde in den Magen. Die Zuckerausscheidung blieb genau dieselbe wie sonst, obschon die Harnmenge von ca. 120 auf 920 ccm gestiegen war.

In der nebenstehenden Tabelle IV sind die Resultate eines von Herrn Dr. Loewi früher ausgeführten und mir freundlichst zur Verfügung gestellten Versuchs wiedergegeben.

Die Versuchsanordnung ist nur wenig verschieden von der der vorhergehenden Versuche. Das Phlorhizin (Dosis jedesmal abgewogen und in Sodalösung gelöst) wurde ebenfalls 3 mal täglich in Zwischenräumen von 8 Stunden gegeben. Zucker- und Stickstoffausscheidung wurden dagegen immer nur für die ganze Tagesurinmenge bestimmt. Der Versuch zeigt ebenfalls, dass zwar die Zuckerausscheidung nach geringen Phlorhizindosen bedeutend geringer ist als nach grossen, doch hat sich auch hier ein Parallelismus zwischen Phlorhizindosis und Zuckerausscheidung nicht ergeben.

Die hohe Zuckerausscheidung am ersten Tage ist auf Glycogenausschwemmung zurückzuführen. Bei der Steigerung der Dosis von 0,01 auf 0,05, also auf das Fünffache, stieg auch die Zuckerausscheidung annähernd proportional. Allerdings zeigt sich am letzten Tage mit der Dosis 0,05 eine Tendenz zum Sinken. Dass man den Werth dieses Tages als den für die Dosis 0,05 charakteristischen anzusehen und die Mehrausscheidung der beiden vorhergehenden Tage als durch Ausschwemmung des unter dem Einfluss der geringen Dosis von 0,01 wieder angesammelten Glycogens bedingt aufzufassen hat, beweist der Umstand, dass beim Steigen

Tabelle IV.

Weibliche Dogge, 24,5 kg schwer.
Futter: 3 mal täglich 200 g Fleisch. Wasser ad libitum.

Datum	No. der Periode	Zucker	N	D : N	Dosis
22. Febr.	I	22,10	15,42	1,44 : 1	3 × 0,01
23. =	II	8,50	14,49	0,55 : 1	=
24. =	III	7,60	15,36	0,50 : 1	=
25. =	IV	39,80	17,50	2,27 : 1	3 × 0,05
26. =	V	40,01	17,14	2,33 : 1	=
27. =	VI	33,90	14,49	2,34 : 1	=
28. =	VII	29,50	18,90	1,56 : 1	3 × 0,10
1. März	VIII	26,50	18,40	1,44 : 1	=
2. =	IX	30,92	18,09	1,65 : 1	=
3. =	X	25,72	18,10	1,42 : 1	=
4. =	XI	26,70	19,99	1,30 : 1	=
5. =	XII	32,70	20,10	1,62 : 1	=
6. =	XIII	34,32	17,92	1,90 : 1	=
7. =	XIV	34,32	18,65	1,84 : 1	=
8. =	XV	63,50	19,68	3,17 : 1	3 × 0,50
9. =	XVI	54,40	18,73	2,90 : 1	=
10. =	XVII	50,87	18,58	2,74 : 1	=
11. =	XVIII	59,90	20,70	2,90 : 1	3 × 1,00
12. =	XIX	55,96	18,82	2,97 : 1	=
13. =	XX[1]	—	—	—	=
14. =	XXI	58,41	18,73	3,12 : 1	=
15. =	XXII	67,86	22,18	3,06 : 1	=
16. =	XXIII	67,86	22,18	3,06 : 1	=
17. =	XXIV	57,33	17,89	3,20 : 1	=
18. =	XXV[1]	—	—	—	=
19. =	XXVI	60,84	18,48	3,20 : 1	=
20. =	XXVII[1]	—	—	—	=
21. =	XXVIII	63,18	19,65	3,20 : 1	=
22. =	XXIX	78,00	18,70	4,16 : 1	3 × 2,00
23. =	XXX[1]	—	—	—	=
24. =	XXXI	78,39	18,96	4,10 : 1	=
25. =	XXXII	79,10	18,17	4,30 : 1	=
26. =	XXXIII	59,28	22,62	2,60 : 1	3 × 0,10
27. =	XXXIV	63,69	25,20	2,66 : 1	=

der Dosis auf 0,1 (die Dosis immer für eine Achtstundenperiode gerechnet) die Zuckerausscheidung annähernd so gering blieb wie zuvor bei der kleineren Dosis.

Hatte sich so die Verdoppelung der Gabe von 0,05 auf 0,1 als unwirksam ergeben, so trat der Effect der nächsthöheren Dosis 0,5 um so deutlicher hervor. Die Zuckerausscheidung stieg bei ziemlich gleichbleibender Stickstoffausscheidung von etwa 30 g auf das Doppelte, so dass das Verhältniss D : N von 1,5 sich auf 2,9 erhob. Dieses in den früheren Versuchen maximale Verhältniss wurde aber

1) An diesen Tagen wurde der Harn nicht analysirt. Der Hund blieb aber unter Phlorhizinwirkung.

noch erheblich überschritten, als die Dosis auf 3 × 2,0 g pro die gesteigert wurde; der Stickstoff stieg nur um ein weniges, der Zucker bedeutend, auf etwa 80 g, so dass das Verhältniss D : N = 4,2 : 1 wurde.

b) bei wechselnder Nahrung.

Bei dem folgenden Versuche wurde erst bei constanter Nahrung die Phlorhizindosis bis zur maximalen Wirkung gesteigert, dann die Fleischmenge verdoppelt, schliesslich wieder die anfängliche Nahrung gereicht.

Tabelle V.

Derselbe Hund wie bei Versuch I u. s. w., 6,5 kg schwer. Hungert 2 Tage. Nahrung: 3 × 100 g Fleisch + 3 × 10 g Fett pro die. Wasser ad libitum.

Datum	No. der Periode	Urin-menge	Zucker pro Per.	Zucker pro die	N	D : N	Dosis	Bemerkungen
6. Juli	I	84	5,07	17,36	9,58	1,81 : 1	0,04	300 g Fleisch + 30 g Fett.
=	II	82	6,24	—	—	—	0,04	—
=	III	103	6,05	—	—	—	0,04	—
7. Juli	IV	90	7,80	24,67	10,12	2,44 : 1	0,08	300 g Fleisch + 30 g Fett.
=	V	105	9,36	—	—	—	2 × 0,04	—
=	VI	95	7,51	—	—	—	0,08	—
8. Juli	VII	100	9,95	30,74	10,75	2,82 : 1	0,16	300 g Fleisch + 30 g Fett.
=	VIII	111	10,92	—	—	—	2 × 0,08	—
=	IX	98	9,87	—	—	—	0,16	—
9. Juli	X	120	10,73	33,40	12,89	2,57 : 1	0,32	300 g Fleisch + 30 g Fett.
=	XI	119	10,53	—	—	—	2 × 0,16	—
=	XII	125	12,14	—	—	—	0,32	—
10. Juli	XIII	118	11,77	35,76	12,06	2,97 : 1	0,50	300 g Fleisch + 30 g Fett. Vergiftung maximal.
=	XIV	138	12,29	—	—	—	2 × 0,25	—
=	XV	140	11,70	—	—	—	0,50	—
11. Juli	XVI	119	10,14	31,59	11,42	2,77 : 1	1,00	300 g Fleisch + 30 g Fett.
=	XVII	140	10,53	—	—	—	1,00	—
=	XVIII	160	10,92	—	—	—	1,00	—
12. Juli	XIX	125	10,34	51,08	18,10	2,82 : 1	1,00	600 g Fleisch + 30 g Fett.
=	XX	260	20,87	—	—	—	1,00	—
=	XXI	249	19,87	—	—	—	1,00	—
13. Juli	XXII	155	14,63	48,95	17,77	2,76 : 1	1,50	600 g Fleisch + 30 g Fett.
=	XXIII	172	15,60	—	—	—	1,50	—
=	XXIV	220	18,72	—	—	—	1,50	—
14. Juli	XXV	189	13,65	44,35	19,03	2,33 : 1	0,50	600 g Fleisch + 30 g Fett.
=	XXVI	198	15,29	—	—	—	0,50	—
=	XXVII	197	15,41	—	—	—	0,50	—
15. Juli	XXVIII	180	11,70	36,44	18,90	1,98 : 1	3 × 0,10	600 g Fleisch + 30 g Fett.
=	XXIX	201	14,44	—	—	—	3 × 0,10	—
=	XXX	178	10,30	—	—	—	3 × 0,10	—
16. Juli	XXXI	—	—	33,03	11,34	2,91 : 1	3 × 0,50	300 g Fleisch + 30 g Fett.

Vom zweiten bis fünften Tage bekam der Hund in der mittleren Tagesperiode die Phlorhizindosis in zwei Injectionen, von denen die zweite um die Mitte der Periode gegeben wurde. Die Zahlen der Tabelle zeigen, dass jedesmal die mittlere Periode die grösste Zuckerausscheidung hatte. Die Unterschiede treten naturgemäss nur deutlich hervor bei Verabreichung von noch nicht maximal vergiftenden Dosen.

Man darf daraus schliessen, dass die Ausscheidung solcher Dosen vor Ablauf von acht Stunden beendet ist, und dass es daher weniger auf eine einmalige relativ grosse, als auf mehrmalige, wenn auch kleinere Gaben ankommt.

Besonders auffallend ist bei diesem Versuch nun aber noch, dass derselbe Hund, der früher schon mit 2 × 0,01 oder 1 × 0,04 maximal vergiftet war (vgl. Versuch II und III), jetzt unter denselben äusseren Bedingungen zur Erreichung desselben Zweckes mindestens die Dosis 0,16, vielleicht sogar eine noch höhere erhalten musste. Dabei waren die Werthe für die absolute Zuckerausscheidung und das Verhältniss D : N fast dieselben wie früher.

Die Verdoppelung des Futters von Periode XIX ab erhöhte alsbald die absoluten Werthe der Zucker- und Stickstoffsausscheidung, wohingegen D : N constant blieb. Als dann aber mit der Phlorhizindosis von 3 × 1,0 resp. 3 × 1,5 auf 3 × 0,5 und 3 × 0,1 herabgegangen wurde, sanken die Werthe der absoluten Zuckerausscheidung und des Verhältnisses D : N ganz bedeutend; bei Rückkehr zum einfachen Futter stieg dann D : N sofort wieder auf seinen alten Werth. Es reichte somit die Dosis 0,5 pro Periode beim doppelten Futter nicht aus zur maximalen Vergiftung, während sie für einfaches Futter ohne weiteres maximal vergiftete. Der Versuch bestätigt also das Resultat von Loewi's Untersuchungen.

Ich fasse das Ergebniss der bisherigen Versuche kurz zusammen:

Es besteht insofern eine Beziehung zwischen Grösse der Dosis des Phlorhizins und der Grösse der Zuckerausscheidung, als bei kleineren Dosen im Allgemeinen weniger Zucker ausgeschieden wird wie bei grösseren. Dies war bekannt und bis zu einem gewissen Grade selbstverständlich.

Dagegen hat sich kein Anhaltspunkt dafür ergeben, dass zwischen der Grösse der Dosis und der der Zuckerausscheidung irgend ein Parallelismus, irgend eine besonders ausgeprägte Gesetzmässigkeit existirt; bewirkt doch merkwürdiger Weise in einem Falle z. B. die Verdoppelung der Dosis keine Erhöhung der Zuckerausscheidung;

diese trat erst ein bei Verfünffachung der Dosis, aber auch nicht proportional.

Weiter hat sich gefunden, dass grosse individuelle Unterschiede bei den Hunden existiren. Bei dem einen bewirkt z. B. eine Phlorhizingabe von 0,04 g eine Zuckerausscheidung von ca. 10,0 g, beim anderen von nur etwa 6,0 g. Bei dem einen Hund bleibt dann die Zuckerausscheidung im Zustande der maximalen Vergiftung bei einer Grenze stehen, welche das Verhältniss D : N = 2,8 : 1 entstehen lässt; bei einem anderen Hunde steigt dagegen die Zuckerausscheidung so weit, dass ein Verhältniss D : N = 4,2 : 1 resultirt.

Nach Lusk's[1]) Untersuchungen soll bei Hunden, die maximal mit Phlorhizin vergiftet sind, das Verhältniss D : N constant den Werth 3,75 : 1 haben. Halsey[2]) machte zuerst darauf aufmerksam, dass das Verhältniss durchaus nicht so constant ist, wie Lusk annimmt, dass sein Werth im Gegentheil zwischen 2,8 und 4,2 schwankt. Rumpf[3]) und Hartogh und Schumm[4]) fanden allerdings bei hauptsächlich mit Fett gefütterten Hunden sogar noch viel höhere Werthe.

In der folgenden Tabelle habe ich die Resultate verschiedener Autoren, die sie in Versuchen an hungernden und mit Fleisch gefütterten Hunden erzielten mit denen meiner Versuche zusammengestellt.

Da es mir beim Studium der Versuche von Lusk aufgefallen war, dass genannter Autor fast durchweg Hunde von relativ grossem Gewicht benutzt hatte und gerade bei diesen immer die grössten Werthe für D : N erhalten hatte, habe ich in der erwähnten Tabelle die Hunde nach ihrem Gewicht geordnet. Die Zusammenstellung zeigt nun in der That, dass bei einem Schwanken des Verhältnisses D : N in den Grenzen von 2,75—4,2 im Allgemeinen den grösseren Thieren auch die grösseren Werthe für das Verhältniss zukommen. Eine Ausnahme macht allein der unter No. 11 angeführte, nur 14 kg schwere Hund mit der hohen Zahl D : N = 4,2; aber bei diesem Thier fällt im Vergleich zu anderen Hungerthieren die ungewöhnlich niedrige N-Zahl auf, die eine abnorme N-Retention andeuten und so die hohe Verhältnisszahl D : N erklären mag. Aus Allem geht

---

1) Lusk, Americ. Journal of Physiol. Vol. I. 1898. S. 395ff.

2) Sitzungsberichte der Gesellsch. z. Bef. d. ges. Naturw. z. Marburg. Nr. 5. 1899. S. 102.

3) Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 40.

4) Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 11. 1900.

aber hervor, dass D : N bei maximal mit Phlorhizin vergifteten Thieren innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwankt, ohne dass dafür eine sichere Erklärung zu geben wäre.

Tabelle VI.

No.	Autor	Versuch	Zahl der Tage	D	N	D : N	Gewicht kg	Bemerkungen
1	Lusk [1])	3	4 (18. 20. 22. 24. / IV. 1897)	45,4	11,9	3,9	25,8	300 g Fleisch
2	Loewi [2])	III	4 (4—7)	68,8	19,1	3,6	25,0	500 g 〃
3	Knopf	Tabelle IV S. 129	3 (22., 24., 25. / III. 1902)	78,49	18,61	4,18	24,5	600 g 〃
4	Lusk	1	2 (7., 8. VI.)	61,0	16,3	3,75	24,1	Hunger
5	〃	1	1 (9. VI.)	73,1	20,5	3,57	24,1	300 g Fleisch
6	〃	2	3 (8.—10. III.)	65,3	18,2	3,6	21,4	Hunger
7	〃	2	5 (11.—15. III.)	69,3	18,3	3,8	18,7	300 g Fleisch
8	Loewi	IV	3 (2—4)	46,3	12,6	3,7	17,15	Hunger
9	〃	I	3 (2—4)	93,0	24,5	3,83	17,0	500 g Fleisch
10	Halsey [3])	V	2 (2—3)	45,9	13,7	3,4	15,0	Hunger
11	〃	III	3 (8—10)	35,1	8,3	4,2	14,0	〃
12	Lusk	5	2 (24. 25. / II.)	47,6	13,8	3,45	12,8	〃
13	〃	5	1 (26. II.)	74,9	21,8	3,55	12,8	500 g Fleisch
14	Knopf	Tabelle VIII S. 135	1 (14. VII. 02)	56,94	18,18	3,10	12,5	450 g Fleisch, 45 g Fett
15	Halsey	IV	2 (2—3)	37,2	12,7	2,95	10,0	Hunger
16	〃	I	6 (2—7)	31,9	11,1	2,88	10,0	〃
17	Knopf	Tabelle V S. 130	1 (12. VII. 02)	51,07	18,1	2,82	6,6	600 g Fleisch, 30 g Fett
18	〃	〃	1 (11. VII. 02)	31,59	11,42	2,77	6,4	300 g Fleisch
19	〃	Tabelle VII S. 134	3 (15.—19. VI. 02) (17. = 16 Std. 19. = 8 Std.)	36,51	13,27	2,75	6,3	〃
20	Halsey	VI	2 (3—4)	23,7	7,4	3,24	5,5	Hunger
21	〃	II	2 (3—4)	21,1	6,5	3,1	4,8	〃

II. Ueber die Beeinflussung der Zuckerausscheidung beim Phlorhizindiabetes durch Asparagin und Harnstoff.

Vor Kurzem hat Nebelthau [4]) die Thatsache mitgetheilt, dass man im Stande ist, bei Hunden, welche durch Totalexstirpation des Pankreas diabetisch gemacht worden sind, durch Stoffe, die nach

1) Americ. Journal of Physiol. I (1898). S. 395.
2) Dieses Archiv. Bd. XLVII (1901).
3) Sitzungsber. der Marb. Ges. zur Beförd. der ges. Naturwiss. 1899. Nr. 5.
4) Münchner med. Wochenschr. Jahrg. 49 (1902). Nr. 22. S. 917 ff.

früheren Untersuchungen von Nebelthau selbst und von Röhmann[1]) den Glykogengehalt der Leber erhöhen, eine bedeutende Steigerung der Zuckerausscheidung zu erhalten. Nebelthau erzielte dies durch Verfütterung von Asparagin und Acetamid bei zugleich reichlicher Eiweissnahrung. Die Versuche bilden nach Nebelthau eine Stütze der Anschauung, dass aus gewissen Spaltungsproducten des Eiweissmoleküls nach ihrer Zuführung mit der Nahrung im diabetischen Organismus synthetisch Zucker aufgebaut werden könne. Es lag nahe, die Versuche auch an phlorhizindiabetischen Thieren zu machen, zumal die 1899 hier im Institut von Halsey ausgeführten Untersuchungen über die entsprechende Bedeutung des Leucins keine sichere Entscheidung gebracht hatten. In Tabelle VI und VIII sind die Resultate meiner Versuche enthalten.

Die allgemeine Anordnung war eine den früheren Versuchen entsprechende. Der Hund, ein 6,3 kg schwerer Terrier, hungerte vor Beginn des Versuches 2 Tage und erhielt schon während dieser Zeit pro die 3 × 1,0 g Phlorhizin injicirt. Vom ersten Versuchstag an bekam er darauf 300 g Fleisch und 30 g Fett. Am zweiten Tage hatte er seine maximale Zuckerausscheidung erreicht. Der Hund erhielt am 4. Tage Harnstoff; dieser Versuch soll erst später besprochen werden.

Tabelle VII.

Terrierhündin, 6,3 kg schwer. Hungert 2 Tage. Nahrung: pro die 300 g Fleisch + 30 g Fett. Wasser ad libitum.

Datum	Nr.	Urinmenge	Zucker pro Periode	Zucker pro die	N pro Periode	N pro die	D : N	Dosis	Bemerkungen
15. Juni	I	470	—	38,27	—	14,29	2,65 : 1	3×1,0	—
16. „	II	495	—	36,57	—	13,30	2,75 : 1	3×1,0	—
17. „	III a	165	11,45	35,43	4,05	12,83	2,83 : 1	1×1,0	—
	b	290	11,89	—	4,58	—	2,59 : 1	2×1,0	200 ccm Wasser in den Magen.
	c	160	12,09	—	4,24	—	2,85 : 1	1×1,0	—
18. „	IV a	445	**10,92**	**34,71**	**12,26**	21,77	0,9 : 1	2×1,0	20 g Harnstoff in 200 H_2O gelöst = 9,33 N.
	b	180	**11,70**	—	4,97	—	2,35 : 1	1×1,0	—
	c	150	**12,09**	—	4,54	—	2,66 : 1	1×1,0	—
19. „	V a	135	11,16	**41,58**	3,85	16,50	2,89 : 1	2×1,0	—
	b	440	**14,82**	—	**7,20**	—	2,06 : 1	2×1,5	30 g Asparagin + 200 H_2O = 6,4 N.
	c	190	**15,60**	—	**5,45**	—	2,84 : 1	1×1,0	—

Am 5. Tage erhielt der Hund 30 g Asparagin mit der Nahrung zugleich beim Beginn der Periode b. Die Folgen der Asparagin-

1) Centralbl. f. klin. Med. 1884. Nr. 35. S. 2.

gabe erstrecken sich auf die Periode Vb und Vc. In beiden Achtstundenperioden ist sowohl die Zucker- wie die Stickstoffausscheidung erhöht. Die Zuckerausscheidung ist um ca. 7 g höher wie am Tage vorher. Die Stickstoffausscheidung, welche, wie Periode Va zeigt, mit der vorhergehenden Harnstoffperiode nichts mehr zu thun hat, ist erhöht um etwa 3,5 g. In 30 g Asparagin sind rund 6,4 g N enthalten. Von diesen wurde also mehr als die Hälfte ausgeschieden im Harn, ein Beweis dafür, dass mindestens die Hälfte des Asparagins resorbirt ward.

Da der Versuch in Folge acuter Erkrankung des Thieres an heftigem Durchfall, Somnolenz und Krämpfen abgebrochen werden musste, wiederholte ich ihn an einem anderen Thier.

Tabelle VIII.

Weiblicher Pinscher, 12,5 kg schwer. Hungert 48 Stunden. Nahrung: pro die 450 g Fleisch + 45 g Fett. 3×täglich 1,0 g Phlorhizin.

Datum	Nr. der Per.	Urinmenge	Zucker pro Per.	Zucker pro die	N pro Per.	N pro die	D : N	P_2O_5	Bemerkungen
11. Juli	I	1160	—	62,4	—	18,16	3,44 : 1	—	—
12. „	II	1100	—	69,42	—	21,17	3,28 : 1	—	—
13. „	III	870	—	62,43	—	19,82	3,15 : 1	—	—
14. „	IVa	300	17,55	56,94	5,66	18,18	3,10 : 1	0,655	—
	b	264	19,5	—	6,22	—	3,15 : 1	0,674	—
	c	238	19,89	—	6,30	—	3,16 : 1	0,630	—
15. „	Va	443	**24,96**	**71,92**	**10,22**	**26,79**	2,44 : 1	**0,375**	50 g Asparagin = 10,6 N.
	b	340	**23,56**	—	**9,18**	—	2,57 : 1	**0,496**	—
	c	290	**23,4**	—	**7,39**	—	3,17 : 1	**0,560**	—
16. „	VIa	250	19,89	58,11	6,10	18,31	3,26 : 1	0,600	—
	b	240	17,94	—	5,99	—	3,00 : 1	0,638	—
	c	277	20,28	—	6,22	—	3,26 : 1	0,652	—

Das Ergebniss des vorhergehenden Versuches wurde vollständig bestätigt. Die Zuckerausscheidung stieg am Tage der Asparagingabe um 15 g, die Stickstoffausscheidung um 8,6 g. Am folgenden Tage sanken beide wieder auf ihre früheren Werthe zurück.

Um einen gewissen Anhalt für etwaige besonderen Wirkungen des Asparagins auf den Eiweissumsatz zu erhalten, wurde am Tage vor, während und nach der Asparagingabe die gesammte Phosphorsäuremenge des Urins für jede Achtstundenperiode bestimmt. Die Bestimmung wurde ausgeführt durch Tritation in der Hitze bei Gegenwart von essigsaurem Natron mittelst einer Urannitratlösung, die auf den ccm 0,005 g P_2O^5 angab. Die Correcturen wurden

nach der von Neubauer-Vogel angegebenen Tabelle vorgenommen. Es stellte sich hierbei die unerwartete Thatsache heraus, dass bei Asparaginzufuhr die bis dahin ganz constante P_2O_5-Ausscheidung plötzlich von 0,630 auf 0,375 sank, in den beiden folgenden Perioden wieder allmählich stieg, um nach 24 Stunden wieder den alten Werth zu erreichen. Ich möchte für diese Erscheinung keine Erklärung geben. Der Versuch bedarf der Wiederholung und Erweiterung und soll im hiesigen Pharmakologischen Institut weiter verfolgt werden.

Den nahe liegenden Einwand, dass eine etwa auftretende Zuckervermehrung nach Asparaginfütterung nur die mittelbare Folge einer indirect verursachten Glykogenvermehrung in der Leber sein könne, habe ich von vornherein geprüft durch die Zufuhr von Harnstoff, einer Substanz, die sicher kein Material zur Zuckerbildung liefert, die aber nach Külz's[1]) Untersuchungen doch zur Glykogenanhäufung in der Leber führt.

Der Versuch findet sich in Tabelle VII. Eine Gabe von 20 g Harnstoff hatte gar keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung. Die starke Erhöhung der Stickstoffausscheidung um fast 9 g zeigt an, dass die in 20 g Harnstoff gegebenen 9,4 g Stickstoff fast quantitativ ausgeschieden wurden. Somit darf der Schluss gezogen werden, dass ein Körper, der nur indirect die Glykogenbildung im thierischen Organismus begünstigt, damit nicht im Stande ist, die Zuckerausscheidung bei einem diabetischen Individuum zu beeinflussen.

Ob aber andererseits die nach Asparaginzufuhr eingetretene Zuckervermehrung als Folge der Ersparniss von sonst verbrennenden Glucosebildnern oder aber der directen Synthese aus Säureresten des Asparagins aufzufassen sei, bleibt einstweilen unentschieden.

---

1) E. Külz, Festschrift z. 50jähr. Doctorjubiläum v. H. C. Ludwig. Marburg 1890. S. 69—121.

IX.

Aus dem Institut für medicinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Ueber die Wirkung einiger Kakteenalkaloide auf das Froschherz.

Von

Affanasia Mogilewa aus Kiew.

(Mit 4 Curven.)

Die Familie der Kakteen hat im letzten Jahrzehnt die Aufmerksamkeit der Chemiker und Pharmakologen dadurch in besonderem Grade auf sich gezogen, dass in einigen ihrer Mitglieder die Gegenwart von physiologisch stark wirksamen Alkaloiden nachgewiesen wurde.

Nachdem Lewin[1]) zuerst auf das Vorkommen eines stark giftigen Alkaloids in Anhalonium Lewini hingewiesen hatte, hat Heffter[2]) aus verschiedenen Anhaloniumarten eine Reihe von Alkaloiden isolirt, und ausserdem gezeigt, dass sie in der Familie der Kakteen ausserordentlich verbreitet sind.

Neuerdings ist es schliesslich Heyl[3]) gelungen, in zwei weiteren Kakteen Alkaloide aufzufinden, die nach Heffter's Untersuchungen sich als pharmakologisch wirksam erwiesen haben.

Von besonderem Interesse unter den alkaloidhaltigen Kakteen ist Anhalonium Lewini Hennings (Echinocactus Lewinii Schumann), als Handelsdroge als Mescal-Button bezeichnet. Sie zeichnet sich vor allen obigen Arten aus durch ihren grossen Reichthum an Alkaloiden. Heffter entdeckte darin Mezcalin, Anhalonidin und Lopho-

---

1) Dieses Archiv. XXIV. S. 401. 1888.

2) Ebenda. XXXIV. S. 64. 1894; XL. S. 385. 1898. — Berichte der Dtsch. chem. Gesellsch. XXVII. 2975. 1894; XXIX. 216. 1896; XXXI. 1193. 1898; XXXIV. 3004. 1901.

3) Archiv d. Pharmacie. CCXXXIX. 451. 1901.

phorin, Lewin[1]) das Anhalonin, Kauder[2]) Anhalamin und Pellotin, welch letzteres Heffter bereits früher aus Anhalonium Williamsi erhalten hatte, so dass also diese Droge nicht weniger als sechs verschiedene Alkaloide enthält. Ferner nimmt sie dadurch eine besondere Stellung unter den übrigen Kakteen ein, dass sie von den Indianerstämmen Nordmexikos und des Südens der Union seit Jahrhunderten bei religiösen Ceremonien zu Berauschungszwecken verwendet wird. Die von den Indianern ihr zugeschriebenen wunderbaren Wirkungen sind durch eine Reihe wissenschaftlicher Beobachtungen bestätigt worden, aus denen hervorgeht, dass eigenthümliche, rasch wechselnde Farbenvisionen von seltener Schönheit und Mannigfaltigkeit nach dem Genuss auftreten. Wie Heffter gezeigt hat, ist es ausschliesslich das Mezcalin, das diese bisher ohne Gleichen dastehenden Visionen verursacht. Die physiologische Wirkung der Mezcalalkaloide erstreckt sich, wie die Untersuchungen von Lewin, Heffter und Dixon[3]) gelehrt haben, hauptsächlich auf das Centralnervensystem. Jedoch üben sie auch eine Wirkung auf das Herz aus, und es schien von Interesse zu sein, die Art und Stärke ihrer Wirkung auf das Froschherz zu vergleichen, um so mehr, da diese Stoffe allem Anscheine nach bezüglich ihrer chemischen Constitution zu einander in naher Beziehung stehen. Ich bin daher gern der Aufforderung des Herrn Prof. Dr. Heffter gefolgt und habe diese Untersuchung übernommen, wobei nicht blos die sechs in Anhalonium Lewini aufgefundenen Alkaloide, sondern auch noch die in Pilocereus sargentianus und Cereus pecten aborigenum vorkommenden Pflanzenbasen berücksichtigt wurden. Die in den Versuchen benutzten Alkaloide kamen in Form der Chlorhydrate zur Verwendung und waren mit Ausnahme des Pilocereins und Pectenins, die von Herrn Dr. Heyl herstammten, sämmtlich von Herrn Prof. Dr. Heffter selbst dargestellt worden.

Mit jedem Alkaloid sind zwei Reihen von Versuchen angestellt worden: a) am Frosch mit blossgelegtem Herzen; b) am isolirten Herzen mittels des bekannten Williams'schen Froschherzapparates. Ich benutzte einen von der Firma Greiner in München hergestellten Apparat mit eingeschliffenen Glasventilen[4]). Als Nährflüssigkeit diente die bekannte Albanese'sche isotonische und isoviscöse

1) Dieses Archiv. XXXIV. S. 374. 1894.

2) Archiv d. Pharmacie. CCXXXVII. S. 190. 1899.

3) Journ. of Physiol. XXV. S. 69. 1899.

4) Perles, Dieses Archiv. XXVI. S. 95. 1889.

Gummilösung[1]), in die während des ganzen Versuches ein langsamer Sauerstoffstrom eingeleitet wurde. Das ganze Herz wurde in der gewöhnlichen Art nach Unterbindung aller Gefässe herauspräparirt und mit einer durch den Bulbus aortae in die Kammer geschobenen Kanüle am Apparat befestigt. Die Contractionen wurden nur in wenigen Versuchen registrirt, meistens an der Volumröhre hinsichtlich der Frequenz und des Pulsvolumens beobachtet. Bei allen Versuchen arbeitete das Herz erst ungefähr eine halbe Stunde lang mit der Gummilösung allein. Wenn in dieser Frist keine Störungen in der Herzarbeit auftraten, wurde es mit Gummilösung, in der eine abgewogene Menge des Giftes aufgelöst worden war, durchströmt. Nach dieser allgemeinen Bemerkung gehe ich zur Schilderung der Versuche über.

A. Mezcalin.

Unter den Alkaloiden, die in Anhalonium Lewini gefunden worden sind, kommt das Mezcalin in reichlichster Menge vor. Die Mescal-Buttons enthalten davon gegen 1 Proc. Die Formel des Mezcalins ist $C_{11}H_{17}O_3N$. Wie Heffter gezeigt hat, enthält es einen Pyrogallolkern und ist eine secundäre Base mit einer Methylgruppe am Stickstoff. Ihm kommt folgende Constitution zu:

$$C_6H_2 \begin{cases} CH_2NH(CH_3) & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ OCH_3 & (5) \end{cases}$$

Die Wirkung des Mezcalins auf das Froschherz wird in den Arbeiten Heffter's nur kurz erwähnt. In der II. Abhandlung über Pellote (Archiv f. exp. Path. XL. 1898) wird gesagt, dass beim durch Mezcalin gelähmten und respirationslosen Frosch das Herz langsam aber regelmässig und kräftig weiter arbeitete. Ueber die Wirkung auf das Herz des Warmblüters wird nichts angegeben, dagegen geht aus den Versuchen dieses Autors hervor, dass beim Menschen Dosen von 0,02—0,08 Mezcalinchlorhydrat Pulsverlangsamung bewirken. Nach 0,1 g fiel Pulsfrequenz von 82 innerhalb 3 Stunden auf 64, um dann wieder zu steigen. Nach 0,15 g verminderte sich die Pulszahl von 78 in 1 Stunde 15 Min. auf 66 Schläge.

Später hat Dixon[2]) die physiologische Wirkung einiger Mezcal-

---

1) Dieses Archiv. XXXII. S. 297. 1893.

2) The physiological action of the alkaloids derived from Anhalonium Lewini. Journ. of Physiol. XXV. 69. 1869.

Alkaloide studirt und dabei der Beeinflussung des Herzens und der Circulation besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Es ist aus seinen Angaben nicht ersichtlich, ob er die Alkaloide als freie Basen oder in Salzform angewendet hat. Ferner wird in den Versuchsprotokollen bisweilen gar nicht angeführt, welches der Alkaloide zur Anwendung gelangte, so z. B. in Versuch II, wo es heisst: „3 or 4 drops of 1 Proc. solution of alkaloid in normal saline dropped on heart.“

Nach Dixon's Beobachtungen sollen Anhalonin und Anhalonidin in ihrer physiologischen Wirkung identisch sein. Die physiologische Wirkung des Mezcalins sei von der des Anhalonins fast nicht zu unterscheiden. Lophophorin wirke etwa zweimal stärker als Anhalonin. Ferner wird angegeben (Exp. I), dass bereits 3 mg Anhalonin für einen Frosch in 6 Stunden tödtlich seien. Alle diese Angaben stehen mit den Versuchergebnissen von Lewin und Heffter in einem solchen Widerspruch, dass die Annahme gerechtfertigt erscheint, Dixon habe keine reinen Substanzen, sondern Gemenge von Alkaloiden zu seinen Versuchen verwendet. Aus den Versuchen Heffter's geht hervor, dass Mezcalin weder beim Frosch noch beim Warmblüter Erregungszustände hervorruft, dass ferner Lophophorin zehnmal stärker als Anhalonin und dieses viermal stärker als Anhalonidin wirkt.

Dixon hat die Wirkung der Mezcal-Alkaloide auf das Froschherz in der Weise festgestellt, dass entweder eine Alkaloidlösung direct auf das freigelegte Herz applicirt wurde oder nach der Methode von Brodie das Alkaloid in Ringer'scher Lösung gelöst durch das Herz strömte. Bei der ersteren Methode wurde sehr bald nach der Application eine binnen kurzer Zeit sich einstellende Verlangsamung der Pulsfrequenz wahrgenommen. Schliesslich stand das Herz still. Bei den Perfusionsversuchen (mit Alkaloidlösungen von 1 : 1000 in Ringer'scher Flüssigkeit) wird die Herzthätigkeit sofort verlangsamt und nach einigen Minuten steht das Herz in Diastole still. Vagusreizung ist ohne Einfluss. Mechanische Reizung des Herzens bewirkt einige Contractionen. Atropin bleibt ohne Wirkung auf das vergiftete Herz. Am mit Nicotin vergifteten Herzen tritt die Verlangsamung ebenfalls ein. Es scheint demnach, als ob eine directe Wirkung auf die Herzmusculatur stattfände.

Beim Warmblüter verursachen nach Dixon die Mezcal-Alkaloide eine nur wenige Minuten dauernde Verlangsamung des Herzens. Der Blutdruck wird für einige Stunden erniedrigt und steigt dann auf die normale Höhe. Bei grösseren Dosen bleibt der Blutdruck länger

niedrig und steigt dann höher als normal. Auch beim Menschen fand Dixon eine Herabsetzung der Pulszahl von 70 nach Einnahme von 0,05 Lophophorin auf 55.

In einem anderen Versuch fiel nach Einnahme von 0,25 Alkaloid (welches, wird nicht angegeben) der Puls von 73 auf 55.

Eigene Versuche.

Aus den am freigelegten Herzen angestellten Versuchen ist zu ersehen, dass bereits die Injection von 5 mg eine verlangsamende Wirkung auf die Frequenz der Herzschläge zeigt.

Bei höheren Dosen, 10—30 mg, bei denen die Athmung sistirt wird, ist die Wirkung auf das Herz keine stärkere. Die Zahl der Schläge wird ungefähr auf die Hälfte vermindert. Von verschiedenen Versuchen sei folgendes Protokoll als Beispiel mitgetheilt.

Versuch I (31. Januar 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in Min.	Bemerkungen
11,25	40	—
11,35	39	Injection 0,03 Mezcalinchlorhydrat.
11,40	35	—
11,45	28	—
11,50	26	—
11,55	22	Athmung oberflächlich.
12,00	19	—
12,05	18	—
12,15	20	Keine Athmung.
12,20	18	—
12,25	19	—
5,50	17	—

Ausser der aus diesen Aufzeichnungen ersichtlichen Verlangsamung der Schläge ist nichts Besonderes wahrzunehmen. Die Contractionen des Ventrikels und der Vorhöfe bleiben kräftig und regelmässig und zeigen keine besonderen Erscheinungen.

Da Atropin auf das durch Mezcalin verlangsamte Herz ohne Wirkung bleibt, so kann eine Betheiligung der Hemmungsvorrichtungen am Zustandekommen des Vergiftungsbildes ausgeschlossen werden.

Bei den Versuchen an Williams' Apparat ergab sich, dass eine Lösung von 0,001 Proc. auf die Herzthätigkeit ohne Einfluss ist.

Eine Menge von 0,002 Proc. Mezcalin setzte die Frequenz sehr rasch um die Hälfte herab, ohne das Pulsvolumen zu beeinflussen. Durchspülung mit Nährlösung führt sehr rasch zu völliger Erholung.

Bei einem Gehalt von 0,01 Proc. Mezcalin ist das Bild ganz das gleiche: rasch eintretende Verlangsamung der Pulszahl auf die Hälfte ohne Aenderung des Volumens. Auch hier tritt bei Durchleitung von giftfreier Gummikochsalzlösung völlige Erholung ein.

Versuch II (17. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvol. [1]	Bemerkungen
4,20	26	1,9	Durchströmung mit Gummikochsalzlösung.
4,45	26	2,0	Durchströmung mit Mezcalinchlorhydrat.
4,50	12	2,2	0,01 : 100 ccm Gummikochsalzlösg.
4,55	12	1,9	—
5,00	11	2,0	—
5,05	12	1,9	—
5,10	12	1,9	Durchströmung mit Gummilösung.
5,15	22	1,5	—
5,20	22	1,5	—
5,25	20	1,4	—
5,30	26	1,5	—

Diese Versuche zeigen, dass das Mezcalin eine geringe Wirkung auf das Froschherz besitzt, die sich ausschliesslich in einer Herabsetzung der Frequenz erkennen lässt. Die Concentration des Giftes spielt dabei keine Rolle, da auch das Fünffache der kleinsten wirksamen Dosis keine anderen Folgen hat. Eine Schädigung des Herzmuskels tritt nicht ein. Auch nach ca. einstündiger Wirkung des Giftes nahm das Froschherz nach Durchfliessen der Normalgummilösung seine frühere Frequenz wieder auf.

B. Anhalonidin.

Dieses Alkaloid ist in den Mescal-Buttons zu 0,2 Proc. enthalten. Nach Heffter's Untersuchungen kommt dem Anhalonidin die Formel $(CH_3O)_2(HO)C_{10}H_7 > NH$ zu. Es ist also eine secundäre Base.

Ueber die Wirkung auf das Herz sagt Heffter, dass es beim Menschen in Dosen von 0,1—0,25 den Puls nicht beeinflusst.

Eigene Versuche.

Am Frosch mit freigelegtem Herzen kann man bereits nach Injection von 3 mg Anhalonidinchlorhydrat eine allmählich zunehmende Verlangsamung der Herzthätigkeit beobachten. Dabei sind die Contractionen sehr kräftig und regelmässig.

1) Pulsvolumen gemessen in Centimeter an der Verschiebung der Flüssigkeitssäule in der Volumröhre.

Bei grösseren Dosen (0,01—0,025) bemerkt man ausser der in 5—10 Minuten eintretenden bedeutenden Verlängerung der Herzpause zunächst eine Zunahme der Systole. Der Ventrikel wird vollkommen weiss. Nach kurzer Zeit erstreckt sich aber diese starke systolische Contraction nur auf die Spitze oder auf Spitze und eine Ecke der Herzbasis, so dass der nicht betheiligte Theil des Herzens gleichsam abgeschnürt in einiger Erschlaffung verharrt und seine gewöhnliche Rosafärbung behält. Der Rhythmus der Contractionen der Vorhöfe und des Ventrikels wird nicht geändert, auch kommt es niemals zu völligem Stillstand.

Von mehreren Versuchen sei nur der folgende angeführt.

Versuch III (17. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
3,05	34	—
3,25	32	0,015 Anhalonidin. hydrochl. in den l. Oberschenkel.
3,30	22	—
3,35	18	Bei der Systole contrahirt sich Spitze und rechte Ecke der Herzbasis stark.
3,40	15	Reflectorische Athmung.
3,45	13	—
4,05	10	—
4,15	9	—
4,48	8	—
5,25	8	—
5,40	9	—

Atropin ist nicht im Stande, die Wirkung des Anhalonidins auf das Froschherz hintanzuhalten.

Die Versuche am Williams'schen Apparat zeigen, dass 0,001 Proc. Anhalonidinchlorhydrat die Frequenz des Herzens herabsetzt und auch die eben geschilderten Erscheinungen bei der Systole des Ventrikels vorübergehend hervorruft. Das Pulsvolumen wird dabei nicht beeinflusst.

Versuch IV (3. Juli 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvolumen	Bemerkungen
10,55	27	5,2	Durchströmung mit 2 Proc. Gummikochsalzlösung.
11,20	27	5,0	Durchströmung mit Anhalonidin. hydrochl. 0,001 : 100 Gummilösung.
11,25	23	4,5	—
11,30	18	5,5	3 Min. lang ungleichmässige Systole des Ventrikels.
11,40	18	5,2	—

Wirkung der Durchströmung mit Anhalonin, 0,01 Proc. nach 3 Minuten.
Curve 2.

Versuch VI (4. Nov. 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
9,40	22	3,5	Durchströmung mit 2 Proc. Gummikochsalzlösung.
10,30	22	3,5	Durchstr. m. 0,02 Anhaloninchl. zu 100 ccm Gummi-[lösung.
10,35	2	0,8	—
10,40	2	2,2	—
10,45	2	0,5	—
10,50	2	2,0	—
10,55	2	2,5	—
11,03	1	2,0	—
11,10	2	2,5	—
11,20	2	2,0	—
11,35	2	1,5	Durchströmung mit Gummilösung.
11,45	6	1,2	—
12,05	12	3,0	—
12,20	12	3,5	—

Hieraus ergiebt sich, das das Anhalonin von einer Concentration von 0,001 Proc. bis zu 0,02 Proc. eine immer steigende depressive Wirkung auf das Herz ausübt. Lässt man nach der Anwendung des Anhalonins die Normalgummilösung durchströmen, so gewinnt das Herz seine frühere Thätigkeit wieder. Nur in Versuchen mit Concentration von 0,02 Proc. und mehr wird die Anfangsfrequenz nicht wieder hergestellt.

Die narkotische Wirkung des Anhalonins auf die motorischen Herzganglien, die diese Versuche zeigen, steht in auffallendem Gegensatz zu der wesentlich erregenden Wirkung, die das Alkaloid auf andere nervöse Apparate ausübt.

D. Lophophorin.

In den Mescal-Buttons findet sich Lophophorin zu 0,25 Proc. Seine Zusammensetzung wird ausgedrückt durch die Formel $(CH_3O) C_{12}H_{14}O_2N$.

Auf das Froschherz hat das Lophophorin nach Heffter keinen Einfluss, jedoch setzte beim Menschen eine Dosis von 0,02 die Pulsfrequenz von 78 auf 70 Schläge hinunter. Diese Angabe wird von Dixon bestätigt, der nach Lophophorin den Puls von 70 auf 55 fallen sah.

Kleine Dosen (2—5 mg), die bereits sehr starke Reflexsteigerungen hervorbringen, haben nach meinen Versuchen in Uebereinstimmung mit Heffter's Angaben keine Wirkung auf das Froschherz.

Wählt man höhere Dosen, so sieht man eine nicht sehr bedeutende Verminderung der Zahl der Herzcontractionen eintreten. Das Herz schlägt dabei längere Zeit kräftig und regelmässig fort. Als Beispiel diene der folgende Versuch.

Versuch VII (25. August 1902).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
9,50	54	—
10,00	55	Injection Lophophorinchlorhydr. 0,010.
10,05	52	Tetanus.
10,07	42	Tetanus.
10,12	41	—
10,18	27	—
10,20	—	Lähmung. Athmung reflectorisch.
10,24	34	—
11,42	34	—

Bei den Durchströmungsversuchen am Apparat von Williams erwies sich das Lophophorin ebenfalls nur wenig wirksam. Bei einer Concentration von 0,0005 Proc. tritt noch keine deutliche Wirkung ein. Deutlich wird sie bei Durchleiten einer Lösung von 0,001 Proc. Sie nimmt aber bei stärkeren Concentrationen (0,01) nicht zu.

Es mag genügen, einen einzigen Versuch hier anzuführen, aus dem ersichtlich ist, wie das Lophophorin nur die Pulsfrequenz etwas vermindert, ohne das Pulsvolumen zu beeinflussen, und wie beim Durchleiten von Normalgummilösung rasch Erholung eintritt.

Versuch VIII (24. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvolumen	Bemerkungen
3,20	27	4,0	Durchströmung mit 2 proc. Gummikochsalzlösung.
3,45	27	4,2	Durchströmung mit Lophophorinchlorhydrat, 0,001 : 100 ccm Gummilösung.

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
3,55	26	3,5	—
4,15	21	4,0	—
4,25	18	4,0	—
4,40	14	4,0	—
4,55	14	4,0	Durchströmung mittelst Gummilösung.
5,05	23	3,8	—
5,40	23	3,0	—

Wie aus dem Angeführten ersichtlich ist, übt das im Uebrigen sehr stark wirkende Lophophorin auf das Froschherz nur eine unbedeutende Wirkung aus.

E. Anhalamin.

Das Anhalamin ist erst vor wenigen Jahren in den Mescal-Buttons von Kauder entdeckt und dann von Heffter näher untersucht worden. Es ist etwa zu 0,1 Proc. in der Droge enthalten. Es ist eine secundäre Base und besitzt die Formel $C_9H_7(OCH_3)_2(OH) < NH$. Vielleicht ist es mit dem Pellotin chemisch verwandt, dessen Formel sich nur um C_2H_4 von derjenigen des Anhalamins unterscheidet. Was seine Wirkung auf Frösche anlangt, so verhält es sich dem Pellotin insofern ähnlich, als in Dosen von 0,01—0,03 nach länger dauernder Narkose ein mehrere Tage dauernder Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit erzeugt wird. Durch Reize können tetanische Anfälle hervorgerufen werden.[1])

Die Versuche am Frosch mit freigelegtem Herzen ergaben, dass nach Injection von Dosen von 5 mg Anhalaminchlorhydrat ansteigend ausser einer mit der Giftmenge zunehmenden Verminderung der Frequenz keine Wirkung wahrzunehmen ist.

Als Beispiel diene folgender Versuch:

Versuch IX (2. Febr. 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
10,15	38	—
10,20	38	Injection 0,015 Anhalaminchlorhydr.
10,25	33	—
10,30	24	—
10,35	21	Athmung oberflächlich und langsam.
10,40	20	—
10,45	18	Krämpfe.
11,00	16	—
11,10	16	—
11,30	17	Krämpfe.

1) Mündliche Mittheilung des Herrn Prof. Heffter.

Atropin ist auf die Wirkung des Anhalamins ohne Einfluss.

Bei den Versuchen mit isolirten Froschherzen ergab sich, dass Concentrationen von 0,005 Proc. des Alkaloids ohne Einfluss auf Frequenz und Pulsvolumen sind.

Werden grössere Mengen (0,015—0,025 Proc.) zugeführt, so tritt eine geringe Verlangsamung auf, die bei höheren Dosen von einer Abnahme des Pulsvolumens begleitet ist.

Versuch X (6. November 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
2,50	22	3,8	Durchströmung mit 2 proc. Gummikochsalzlösung.
3,35	24	3,5	Durchströmung mit Anhalaminchlorhydr.
3,40	16	4,5	0,025 : 100 ccm Gummilösung.
3,42	15	4,5	—
3,55	14	3,5	—
4,05	17	2,0	—
4,15	16	1,5	—
4,17	12	2,0	—
4,25	16	2,0	Durchströmung mit Gummilösung.
4,30	16	2,5	—
4,55	20	3,0	—

Wie man sieht, lässt sich die Wirkung des Anhalamins auf das Froschherz hinsichtlich Qualität und Intensität etwa mit der des Mezcalins vergleichen. Das Durchleiten von Normalgummilösung hob in allen Fällen die Wirkung rasch auf.

F. Pellotin.

Das Pellotin ist zuerst in der Kaktee Anhalonium Williamsi aufgefunden worden. Wie neuerdings Kauder gezeigt und Heffter bestätigt hat, kann man auch aus den trockenen Mescal-Buttons Pellotin in der Menge von ungefähr 0,2 Proc. darstellen. Es hat die Formel $(CH_3O)_2 OHC_{10}H_9 > NCH_3$.

Bezüglich der Wirkung des Pellotins auf das Froschherz liegt bereits eine Angabe von Heffter vor, der zufolge nach Injection von 0,02 g nur eine geringe Verminderung der Frequenz auftritt, Atropin hat auf diese Verlangsamung keinen Einfluss. Beim Kaninchen zeigt sich ebenso wie beim gesunden Menschen sehr bald eine rasch wieder schwindende Pulsverlangsamung. So ging in einem Versuch am Menschen nach 0,06 Pellotin innerhalb $1^1/_2$ Stunde der Puls von 88 auf 68 Schläge in der Minute hinunter.

Auch an kranken Menschen, die Pellotin als Hypnoticum be-

kamen, ist diese Pulsverlangsamung als, wenn auch inconstante, Nebenwirkung beobachtet worden [1]).

Da bereits Versuche am Froschherzen in situ mitgetheilt worden sind, so kann ich auf die Anführung meiner Versuchsprotokolle verzichten und will nur bemerken, dass bereits nach Injection von 5 mg Pellotinchlorhydrat die Frequenzverminderung deutlich wahrnehmbar ist und bei 10 mg auf die Hälfte zurückgeht. Grössere Dosen, z. B. 30 mg bringen keine stärkere Wirkung hervor.

Bei den Durchströmungsversuchen ergab sich, dass bei einem Gehalt von 0,007 Pellotinchlorhydrat zu 100 ccm Gummikochsalzlösung eine deutliche Wirkung noch nicht wahrzunehmen ist.

Bei 0,01 Proc. Concentration macht sich bereits in wenigen Minuten eine Verlangsamung des Pulses bemerklich, die dann constant bleibt. Volumen und Rhythmus werden nicht geändert.

Wirkung einer 0,01 proc. Pellotinlösung.

Curve 3.

Nach Anwendung einer 0,05—0,02 proc. Lösung ist das Bild das gleiche, nur kommt noch eine Vermehrung des Pulsvolumens hinzu.

Versuch XI (17. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
10,40	36	1,4	Durchström. mittelst 2 proc. Gummikochsalzlösg.
11,00	36	1,6	Durchström. mittelst Pellotinchlorhydrat. 0,02 : 100 ccm Gummilösung.
11,03	16	3,0	—
11,10	13	3,1	—
11,15	11	3,2	—
11,35	12	3,2	—
11,40	12	3,1	Durchströmung mittelst Gummilösung.
11,45	30	2,8	—
11,55	32	2,8	—

1) Jolly, Ueber die schlafmachende Wirkung des Pellotinum muriaticum. Therap. Monatshefte. 1896. — Guillarmod, La Pellotine chez les aliénés. Thèse de Lausanne. 1897. (Aus der psychiatrischen Klinik in Lausanne.)

Die Durchleitung von Normalgummilösung stellt die anfängliche Frequenz rasch wieder her. Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass die Wirkung des Pellotins auf das Froschherz in qualitativer und quantitativer Hinsicht mit der des Anhalamins gewisse Aehnlichkeiten besitzt. Eine Abweichung findet nur insofern statt, als bei grösseren Dosen dieses Verminderung des Pulsvolumens, jenes Vergrösserung bewirkt.

II. Pectenin.

Dieses Alkaloid hat Heyl[1]) in einer in Mexiko und im Süden von Nieder-Californien wachsenden Cereusart entdeckt, die den Namen Cereus pecten aboriginum *Engelmann* führt.

In den Trieben dieser Cereusart ist ungefähr 0,65 Proc. des Alkaloids Pectenin enthalten, das bisher in krystallinischer Form nicht bekannt ist, aber ein in schönen Krystallen sich ausscheidendes Chlorhydrat liefert. Die Zusammensetzung ist noch nicht festgestellt worden.

Ueber die pharmakologische Wirkung des Pectenins liegt eine kurze Mittheilung von Heffter[2]) vor, der zu Folge 2—3 mg bei Fröschen erhöhte Reflexerregbarkeit und tetanische Krämpfe bewirken. Dieser Zustand kann mehrere Tage andauern, während bei höheren Dosen der Erregungszustand rasch von einer Lähmung abgelöst wird. Auch bei Warmblütern erzeugt das Alkaloid heftige tetanische Krämpfe. Es schliesst sich demnach in seiner Wirkung eng an das Anhalonin und das Lophophorin an.

Die Einwirkung des Pectenins auf das Herz variirt nur wenig mit der Menge des angewandten Giftes. Zunächst tritt keine oder nur eine sehr unbedeutende Verlangsamung der Herzthätigkeit ein. Während der tetanischen Anfälle, die sich in wenigen Minuten einstellen, sieht man in der Regel, dass die Entleerung bei der Systole unvollkommen ist, es kommt zu arhythmischen Contractionen und peristaltischen Bewegungeu, sowie wechselnden diastolischen und systolischen Stillständen. In den Krampfpausen und nach Ablauf der tetanischen Erscheinungen arbeitet das Herz in der Regel kräftig und rhythmisch weiter, eine Herabsetzung der Frequenz macht sich nicht bemerklich.

Als Beleg möge folgender Versuch dienen.

---

1) A. a. O.

2) Archiv der Pharmacie. CCXXXIX. S. 462. 1901.

Versuch XII (14. Febr. 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
5,45	30	—
5,56	30	Injection 0,014 Pecteninchlorhydrat.
5,58	30	Diastole ist sehr gross, Systole ist klein.
6,02	30	Tetanus. Diastolischer Herzstillstand mit peristaltisch. Wellen. Systolischer Stillstand. Vorhöfe arbeiten ganz regelmässig.
6,04	—	Systolischer Stillstand, 5 Minuten dauernd.
6,12	25	Systole ist sehr kräftig.
6,15	26	Das Herz arbeitet regelmässig. Respiration steht still.
6,20	28	Der Frosch ist gelähmt.

Die geschilderten eigenthümlichen Erscheinungen, die ich im Uebrigen nur an Winterfröschen beobachten konnte, während bei Sommerfröschen sich die Wirkung auf eine mehr oder weniger deutliche Verminderung der Herzschläge beschränkt, haben weder etwas mit einer Vaguswirkung noch mit einer Wirkung des Pectenins auf das Herz selbst zu thun. Atropin vermag diese Störungen der Herzthätigkeit nicht aufzuhalten. Dagegen bleiben sie am curarisirten Frosch aus, wie folgender Versuch erkennen lässt, bei dem nur Verminderung der Frequenz, aber keine Aenderung des Rhythmus zu erkennen ist.

Versuch XIII (14. Februar 1901).

Frosch erhält 0,1 mg Curarin in den Lymphsack. Nach eingetretener völliger Lähmung wird das Herz freigelegt.

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
2,50	40	—
3,00	40	Injection 0,005 Pecteninchlorhydrat.
3,10	36	—
3,20	30	—
3,30	26	—
3,50	23	—
4,30	22	—

Hieraus ergiebt sich, dass die Arhythmie und die Stillstände des Herzens wie beim Strychnin[1]) dadurch zu Stande kommen, dass in Folge der tetanischen Krämpfe das Blut sich im Herzen staut und dieses dadurch in seiner Thätigkeit gestört wird.

Dementsprechend konnte vorausgesehen werden, dass bei den Versuchen am Williams'schen Apparat derartige Erscheinungen wie

1) Vergl. Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 1902. S. 99.

Arhythmie und Stillstände nicht zu beobachten sein würden. Diese Erwartung hat sich bei zahlreichen Versuchen bestätigt.

Eine 0,005 proc. Lösung von Pectenin bewirkt am Herzen nur eine ganz geringe Verlangsamung ohne Aenderung des Pulsvolumens.

Höhere Concentrationen des Giftes (0,01—0,25 Proc.) zeigen die Verlangsamung entsprechend deutlicher und bewirken, wie folgender Versuch zeigt, eine Abnahme des Pulsvolumens.

Versuch XIV (7. November 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
3,20	18	2,5	Durchströmung mit 2proc. Gummikochsalzlösg.
4,10	20	2,5	Durchströmung mit 0,025 Pecteninchlorhydrat zu 100 ccm Gummilösung.
4,15	12	2,0	—
4,20	10	1,5	—
4,35	10	1,5	—
4,45	5	1,2	—
4,55	6	1,5	—
5,10	8	1,5	—
5,20	8	1,5	Durchströmung mit Gummilösung.
5,30	22	2,5	—

Die Wirkung des Pectenins auf das Froschherz ist, wie aus den mitgetheilten Beobachtungen hervorgeht, sehr ähnlich derjenigen gewisser Mezcal-Alkaloide und zwar schliesst es sich in qualitativer Beziehung dem Anhalonin an, nur dass es wesentlich weniger wirksam ist.

III. Pilocereïn.

Dieses Alkaloid ist von Heyl in einer Menge von über 5 Proc. aus dem in Nieder-Californien vorkommenden Kaktus Pilocereus sargentianus *Orcut* dargestellt worden. Die freie Base konnte bisher noch nicht krystallinisch erhalten werden. Auch das zu meinen Versuchen verwendete Chlorhydrat stellt ein amorphes, weisses Pulver dar, das sich in Wasser sehr leicht löst. Das Pilocereïn hat die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_4$. Auch über die Wirkung dieser Base hat Heffter (bei Heyl a. a. O.) einige vorläufige Versuche angestellt, denen zu Folge sie bei Fröschen eine rasch eintretende, centrale Lähmung bewirkt und ferner eine schädigende Wirkung auf das Herz ausübt. Diese besteht darin, dass der Ventrikel, ohne dass eine Aenderung der Frequenz eintritt, allmählich sich immer weniger contrahirt und schliesslich die Systole ganz klein wird oder diastolischer Stillstand eintritt. Warmblüter sterben unter den Erscheinungen des plötzlichen Herzstillstandes.

Aus meinen eigenen Beobachtungen geht hervor, dass die von Heffter beschriebenen Wirkungen bereits durch Gaben von 1—2 mg Pilocereïn hervorgerufen werden. Das Herz dehnt sich allmählich aus, es erweitert sich in der Diastole stärker als vorher, während es in der Systole sich immer weniger zusammenzieht, sodass schliesslich nur noch eine geringe Bewegung des prall gefüllten Herzens die Systole andeutet. Die Frequenz ist nicht geändert.

Bei der Verwendung grösserer Dosen (0,005—0,01) ist das Bild wenig anders. Die geschilderten Wirkungen treten sehr schnell auf, es erfolgt eine geringe Herabsetzung der Pulszahl. Die sehr geringen systolischen Bewegungen hören schliesslich ganz auf und der stark dilatirte Ventrikel bleibt in Diastole stehen. Die prall gefüllten Vorhöfe haben ihre Bewegungen entweder schon früher eingestellt oder pulsiren noch eine kurze Zeit fort. Als Beleg für das Mitgetheilte folgt das nachstehende Protokoll.

Versuch XV (19. Juli 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
3,39	68	—
3,57	70	—
3,58	—	Injection von 0,01 Pilocereïnchlorhydrat.
4,01	72	—
4,08	70	Ventrikel in der Diastole stark gedehnt. Systole sehr unvollkommen. Vorhöfe arbeiten kräftig.
4,11	68	Systolische Bewegung immer schwächer. Bulbus Aortae sehr wenig gefüllt.
4,17	66	—
4,26	60	Vorhöfe prall gefüllt, pulsiren schwach.
4,40	58	Systole kaum wahrnehmbar. Ventrikel sehr stark dilatirt.
4,59	54	—
5,20	—	Ventrikel in Diastole stillstehend. Vorhöfe machen noch ganz schwache Contractionen.

Mechanische und elektrische Reize sind auf das stillstehende Herz vollständig wirkungslos. Durch vorherige Injection von Atropin wird an dem auftretenden Vergiftungsbild nichts geändert.

Am isolirten Herzen bewirken Lösungen von 0,003 Proc. nur eine geringe Verlangsamung ohne Veränderung des Volumens. Diese macht sich bei Concentrationen von 0,005—0,01 Proc. bereits nach 5 Minuten bemerkbar neben der Herabsetzuug der Pulsfrequenz. Die ausserdem eintretende Erschlaffung des Herzens giebt sich zu erkennen durch das beständige Vorrücken der Meniscus in der Volumröhre. Auffallend sind ferner Unregelmässigkeiten der Frequenz, die wie auch das Pulsvolumen beständig sprungweise wechselt. Folgendes Beispiel mag das Gesagte erläutern.

Versuch XV (13. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
3,00	24	2,8	Durchströmung mit 2proc. Gummikochsalzlösung.
3,20	24	3,3	Durchström. mit Pilocereinchlorhydr. 0,01 : 100 ccm [Gummilösung.
3,22	18	1,5	—
3,24	16	0,9	—
3,28	13	0,4	—
3,30	16	0,3	—
3,32	7	1,4	—
3,37	11	2,0	—
3,40	3	2,2	—
3,45	6	1,8	Durchströmung mittelst Gummilösung.
3,50	4	2,0	—
3,55	3	1,9	—
4,20	18	2,2	—
4,40	18	3,0	—

Beim Durchleiten von Normalgummilösung trat bisweilen, wie im obigen Versuch, eine theilweise Erholung ein. In anderen Versuchen dagegen hob sich nur die Frequenz wieder, während das Pulsvolumen ganz klein blieb, oder die Durchleitung giftfreier Gummikochsalzlösung hatte überhaupt keinen Erfolg. Ein Fall von ungenügender Erholung wird durch folgende Curve mit 0,01 Proc. Pilocereïnlösung wiedergegeben.

Wir haben, nach diesen Versuchen zu schliessen, in dem Pilocereïn ein Alkaloid vor uns, dessen auffallendste Wirkung neben der Verminderung der Frequenz in einer bedeutenden Erschlaffung des Herzens beruht, und das wir deswegen als ein Gift zu betrachten haben, das die Elasticität des Herzmuskels beeinträchtigt.

Ein Analogon zu dieser Wirkung des Pilocereïns finden wir in der Wirkung der China-Alkaloide auf das Froschherz, die uns die schönen Untersuchungen Santesson's [1]) kennen gelehrt haben.

Auch diese Basen vermindern die Pulsfrequenz nicht selten sprungweise und bringen das Herz zu starker Dilatation. Vergiftung des Herzens mit Atropin hebt die Wirkung ebensowenig auf, als die des Pilocereïns.

Wenn ich zum Schluss das Ergebniss dieser Versuche zusammenfasse, so ergiebt sich Folgendes:

Sämmtliche Alkaloide der Mescal-Buttons wirken auf das Froschherz qualitativ nach gleicher Richtung. Sie bewirken alle

1) Dieses Archiv. XXXII. 321. 1893.

Normal. 0,01 Proc. Pilocereïn nach 10 Minuten. Erholung nach 50 Minuten.

Curve 4.

eine Herabsetzung der Schlagzahl des Herzens, ohne den Rhythmus der Contractionen zu beeinflussen. Atropin ist bei sämmtlichen mit diesen Alkaloiden angestellten Versuchen ohne Wirkung geblieben. Wahrscheinlich handelt es sich bei allen um eine mässig lähmende Wirkung auf die motorischen Herzganglien, eine sogenannte Herznarkose, wie sie auch beim Morphin beobachtet werden kann. Nur beim Anhalonidin scheint, wie die eigenthümliche Veränderung der Herzcontraction zeigt, daneben noch eine geringe Beeinflussung der Herzmusculatur stattzufinden. In quantitativer Hinsicht zeigen dagegen die Alkaloide nicht unwesentliche Unterschiede, wie sich aus den Versuchen am Williams-Apparat ergiebt. Am schwächsten ausgesprochen ist die Herzwirkung bei Pellotin und Anhalamin, dann folgen Mezcalin, Lophophorin und Anhalonidin. Anhalonin schliesslich entfaltet eine schon bei sehr geringen Concentrationen beginnende und sich mit den Dosen steigernde depressive Herzwirkung, während bei den vorhergenannten Alkaloiden die Steigerung der Concentration keine wesentliche Steigerung der Wirkung mit sich führt.

Das Pectenin schliesst sich nach der Art der Herzwirkung den Mescal-Alkaloiden eng an, wie das auch hinsichtlich der Allgemeinwirkung der Fall ist. Es wirkt etwa so stark, wie das Mezcalin.

Ganz abweichend gestaltet sich die Wirkung des Pilocereïns, in dem wir ein Gift vor uns haben, das die Elasticität des Herzmuskels stark beeinträchtigt und das in seiner Wirkung auf das Herz grosse Aehnlichkeit mit den China-Alkaloiden darbietet.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Versuche zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirkung krampferregender Gifte.

Von

Erich Harnack.

Dritter Theil: Strychnin.

Die bisher von mir mitgetheilten Untersuchungen, die sich auf Santoninpräparate und Pikrotoxin bezogen[1]), bedürfen einer Ergänzung vor allem für das wichtigste Krampfgift, das Strychnin. Es hätte sich aus Gründen, die ich schon früher[2]) dargelegt habe, nicht empfohlen, die Untersuchung gerade mit dem Strychnin zu beginnen. Dass an dem Vorurtheil, Krampfgifte müssten temperatursteigernd wirken, so hartnäckig festgehalten wurde, erklärt sich hauptsächlich dadurch, dass die älteren thermometrischen Versuche grösstentheils mit dem Strychnin, und zwar so gut wie ausschliesslich an Hunden angestellt wurden. Andeutungen von Temperaturerniedrigung, die dabei wohl zum Vorschein kamen, wurden unterschätzt oder ignorirt (Falk, Reichert u. A.), obschon die Kliniker bei Strychninvergiftungen zum Theil besser beobachtet hatten als die Pharmakologen. Das Strychnin ist kein sehr energisch temperaturerniedrigendes Krampfgift, aber die bezügliche Wirkung fehlt, wie Hochheim und ich[3]) gezeigt haben, auch hier keineswegs. Sie ist namentlich an Pflanzenfressern zu beobachten, um so leichter je kleiner die Thiere sind (Meerschweinchen), und lässt sich selbst bei Hunden nachweisen, sobald man den Krämpfen durch die Narkose vorbeugt, wobei sich die temperaturerniedrigenden Wirkungen beider Agentien in unverkennbarer Weise addiren. Auch an Kaninchen ist die Wirkung neben der temperatursteigernden nach-

---

1) Vgl. dieses Archiv. Bd. XLV. S. 272 u. 447.

2) Vgl. Harnack, Centralbl. f. Physiol. 1899. Nr. 19.

3) Harnack und Hochheim, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV. Heft 1 u. 2.

weisbar, was namentlich von Kionka[1]) bestätigt wurde. Kionka hat auf Grund meiner ersten Publicationen über das Thema die Aenderungen der Eigenwärme während der Strychninvergiftung zum Gegenstand eines genaueren Studiums gemacht, hat also seinerseits in der That, was ich nicht für empfehlenswerth hielt, die Untersuchung mit dem Strychnin begonnen. So sehr ich nun darüber erfreut bin, dass Kionka's Ergebnisse auf einem sehr wichtigen Punkte, nämlich was die Steigerung der Wärmeabgabe anlangt, mit den meinigen übereinstimmen, so kann ich mich doch der Ueberzeugung nicht verschliessen, dass, wenn Kionka's Untersuchung für sich allein dastünde, die ganze Frage der temperaturerniedrigenden Wirkung der Krampfgifte in eine unrichtige Beleuchtung gerückt worden wäre. Aus seinen Strychninversuchen an Kaninchen erhält man nämlich gar keinen Begriff von der Selbstständigkeit der ganzen Wirkung, sie erscheint lediglich als ein Reactionssymptom, und das giebt eben ein entschieden unrichtiges oder mindestens ungenügendes Bild. Was man bei Versuchen mit Santonin und selbst Pikrotoxin sehr leicht erreichen kann, eine beträchtliche Temperaturabnahme ohne alle Krämpfe, das ist bei der Strychninwirkung schwierig. Kionka machte die Erfahrung, dass Dosen des Giftes, die nicht krampferregend wirken, die Körpertemperatur nicht merklich beeinflussen, er steigerte daher die Dosen ein wenig und untersuchte nun thatsächlich das Verhalten der Wärmeabgabe und Wärmeproduction bei Krampfzuständen. Unter diesen Umständen glaubte er zwei Stadien bei der Wirkung an Kaninchen unterscheiden zu müssen: in dem ersten (kürzeren) ist die Temperatur in Folge von Krämpfen erhöht[2]), in dem zweiten sinkt sie trotz fortdauernder Krämpfe ab und unter die Norm. In beiden Stadien ist nach ihm sowohl die Wärmeabgabe als auch die Wärmeproduction über die Norm gesteigert, aber in dem ersten Stadium überwiegt die Grösse der letzteren, in dem zweiten die der ersteren. So erscheint allerdings, wie gesagt, die temperaturerniedrigende Wirkung nur als eine Reactionserscheinung, als ein selbstverständliches Mittel für den Körper, einen Ausgleich zu schaffen und die gestörte Norm wiederherzustellen. Das ist aber keineswegs ganz zutreffend und böte vor allem keine Erklärung für die Thatsache, dass die temperaturer-

---

1) Kionka, Archiv. internat. de pharmacodyn. Bd. V. 1898. S. 111.

2) In den sechs calorimetrischen Versuchen, auf die Kionka seine Beweisführung stützt, ist übrigens jene primäre Temperatursteigerung durch Strychnin höchst unbedeutend, ja sie fehlt sogar in einem Versuche gänzlich, da man Unterschiede von 39,0° und 39,05° doch nicht berücksichtigen kann.

niedrigende Wirkung auch dann erfolgt, wenn der Eintritt der Krämpfe von vornherein durch die Narkose verhütet wird, und dass sich dann die beiden Wirkungen von gleichem Effect addiren. Die für das Verständnis der Sachlage wichtigste und nicht genug zu betonende Thatsache ist also die, dass die temperaturerniedrigende Wirkung der Krampfgifte nicht nothwendig den Eintritt von Krämpfen voraussetzt, wenn sie auch andererseits selbstverständlich mit der Gesammtwirkung dieser Gifte in irgend einem Zusammenhang stehen muss, d. h. nicht völlig isolirt für sich dastehen kann. Ferner ist von einer solchen Constanz und Regelmässigkeit der Erscheinungen, wie sie aus Kionka's Schlussfolgerungen herzuleiten wäre, der übrigens andererseits auf die Regellosigkeit selbst hinweist, gerade bei der Strychninwirkung nicht die Rede, es giebt vielmehr — und das werden auch meine Versuche wieder zeigen — kaum ein zweites Gift, das unter gleichen Bedingungen, selbst an dem nämlichen Individuum, scheinbar so regellose Differenzen in der Wirkung aufwiese, wie gerade das Strychnin. Das hatten im Bezug auf das Verhalten der Körpertemperatur bei Strychninvergiftungen die Kliniker bereits richtig beobachtet. So wies schon vor Erscheinen meiner ersten Publicationen Eichhorst[1]) darauf hin, dass die landläufigen Anschauungen über die Einwirkung des Strychnins auf die Temperatur keine Erklärung für die Thatsache böten, dass in dem einen hochgradigen Falle die Temperatur unverändert bleibe, in dem anderen geringeren sehr bedeutend steige. Es sei daher wahrscheinlich noch ein centraler Einfluss auf die „wärmemoderirenden Centren“ anzunehmen. Also die scheinbare Regellosigkeit war es eben, die dem Beobachter mit Recht auffiel und die sich aus den früheren Anschauungen nicht erklären lies. Und wie beim Menschen, so ist es auch bei Thieren, und zwar nicht bloss in Betreff der Körpertemperatur, sondern in Bezug auf die Erscheinungen der Strychninvergiftung überhaupt.

Wir sind in letzterer Hinsicht über die früheren Anschauungen erheblich hinausgekommen, wir wissen vor allem jetzt ganz genau, dass das Strychnin von vornherein neben der erregenden auch eine lähmende Wirkung erzeugt, die keineswegs bloss als eine Reactions- oder Ermüdungserscheinung anzusehen ist, wie früher angenommen wurde. Diese gleichzeitig lähmende Wirkung tritt zwar beim Menschen weniger stark in den Vordergrund, fehlt aber keineswegs. Bei Aufnahme übergrosser Strychnindosen, wie sie z. B. bei Selbstmördern vorkommt, kann das sonst so typische

1) Eichhorst, Handbuch der spec. Pathol. u. Therapie. IV. S. 489.

Bild wiederholter Krampfanfälle fehlen, vielmehr nach einer gewaltsamen Streckung sofort ein Zustand von allgemein-nervöser und Athmungslähmung eintreten, der rasch in den Tod übergeht. Die Nichtbeachtung dieser Möglichkeit hat in forensischen Fällen schon wiederholt zu unrichtigen Schlussfolgerungen von Seiten der Sachverständigen geführt. Auch bei Hunden habe ich den gleichen Verlauf der Vergiftung beobachtet, wenn ich sie durch überreichliche Mengen des Giftes rasch zu tödten wünschte; trotzdem tritt auch bei Hunden jene primär lähmende Wirkung weniger stark hervor. Etwas anders liegt die Sache schon bei Kaninchen, aber auch hier lassen sich auffallende individuelle Differenzen und scheinbare Regellosigkeiten beobachten: dieselbe Dosis Strychnin veranlasst bei dem einen Thier dauernde und wiederholte Krampfanfälle, während das andere nach einem kurzen Anfall der Lähmung verfällt. Ja, bei demselben Individuum kann es vorkommen, dass eine bestimmte Strychnindosis heute einen beträchtlichen Temperaturabfall erzeugt, und nach zwei Tagen wieder gereicht nicht mehr, wobei es nicht einmal gelingt, äussere Gründe für diese Ungleichheit im Verhalten ausfindig zu machen! Dieselbe Strychnindosis tödtet das eine Kaninchen, während ein anderes, annähernd gleich grosses, sich sehr bald wieder erholt. Am auffallendsten aber combiniren sich die erregende und lähmende Wirkung des Strychnins bei Fröschen: sie verdecken sich geradezu gegenseitig, und zwar ist es bei der Esculenta häufiger der Tetanus, der durch die Lähmung, bei der Temporaria die Lähmung, die durch den Tetanus verdeckt wird. Wird eine durch eine kleine Strychnindosis fast unmittelbar gelähmte Esculenta in Eis gekühlt, so sieht man sie am folgenden Tage im Tetanus liegen [1]), wird umgekehrt eine Temporaria im Strychnintetanus mit Cocain bis zur Hautanästhesie bepinselt, so macht der Tetanus sofort einem Lähmungszustand Platz [2]). Diese lähmende Wirkung ist also keineswegs eine blosse Reactions- oder Ermüdungserscheinung, wenn sie auch, soweit sie sich auf die motorischen Nervenendigungen erstreckt, zweifelsohne durch den ermüdenden Einfluss des Tetanus begünstigt wird [3]).

Die Frage liegt natürlich sehr nahe, ob nicht die gleichzeitig temperatursteigernde und -erniedrigende Wirkung des Strychnins

1) Vgl. Pelikan, Beitr. z. gerichtl. Med., Tox. u. Pharm. 1856. S. 161. — Harnack, Dieses Archiv. Bd. XXXIV. S. 156.

2) Vgl. Poulsson, ebendaselbst. Bd. XXVI. S. 22.

3) Vgl. Harnack, Dieses Archiv. Bd. XXXIV. S. 166. — Santesson, Skandinav. Archiv f. Physiol. 1895. Bd. VI. S. 308.

mit der gleichzeitig erregenden und lähmenden Gesammtwirkung des Giftes in engem Zusammenhang steht. Wenn dem so ist, so wäre es schon erklärlich, warum die temperaturerniedrigende Wirkung bei Pflanzenfressern mehr hervortritt, bei denen überhaupt das Strychnin mehr lähmend wirkt, und warum sie sich mit der temperaturerniedrigenden Wirkung des Narkose erzeugenden Giftes zu addiren vermag. Es kommt daher auch hier vor allem darauf an, das Verhalten von Wärmeabgabe und Wärmebildung in den Stadien der Strychninwirkung zu untersuchen, in denen noch keine Krämpfe eintreten, weil durch die letzteren immerhin ein neues Moment eingeführt werden kann. Diejenigen Dosen des Strychnins herauszufinden, die den Wärmehaushalt des Körpers bereits in erkennbarer Weise beeinflussen, ohne zugleich Krämpfe zu erzeugen, ist freilich nicht so leicht, wie etwa bei Versuchen mit Santonin, gelingt aber mit einiger Mühe doch.

Die früher mitgetheilten Versuche, die wir mit Santoninpräparaten und mit Pikrotoxin angestellt, führten zu dem Ergebniss, dass die temperaturerniedrigende Wirkung dieser Substanzen in erster Linie auf einer Steigerung der Wärmeabgabe beruht. Aber wir machten doch die Erfahrung, dass der Sachverhalt ganz so einfach nicht ist, dass vielmehr ein Einfluss, der zu einer Verringerung der Wärmeproduction und zu einer Störung der Wärmeregulirung führt, zugleich mit im Spiele sein muss oder doch sein kann. Es liess sich nicht nachweisen, dass die Temperaturerniedrigung und die Steigerung der Wärmeabgabe stets proportional sind, es zeigte sich ein Unterschied im Verhalten der künstlich erwärmten Thiere, die mit Natr. santoninic. und santonic. vergiftet waren, und es konnte, namentlich bei Versuchen mit dem Pikrotoxin, eine Verringerung der Wärmeproduction, solange die angewandte Giftdosis keine Krämpfe erzeugte, direct nachgewiesen werden. Wie diese letztere Wirkung zu Stande kommt, ist selbstverständlich eine andere Frage. Die auffallende Unregelmässigkeit der einschlägigen Verhältnisse gerade bei der Strychninwirkung macht es von vornherein wahrscheinlich, dass es eben nicht bloss zwei (Kionka), sondern drei Momente sind, die hier concurriren können, die zum Theil einander neutralisiren, zum Theil sich zu einander addiren. Das werden unsere im Folgenden genauer mitzutheilenden Versuche erweisen.

Hinsichtlich der Methodik brauche ich wenig mehr hinzuzufügen, da ich mich sowohl für die Bestimmung der Wärmeabgabe wie der Wärmeproduction im Wesentlichen der Methoden bedient habe, deren

ausführlichere Beschreibung bereits in meinen beiden ersten Publicationen enthalten ist. Nur die Versuche mit meinem „Calorimeter“ habe ich zuletzt dadurch zu vervollkommnen gesucht, dass ich zwei in genau gleicher Weise gearbeitete und gleich grosse Blechkästen — vergl. die Abbildungen in Bd. 45 S. 279 dieses Archivs — in geringer Entfernung von einander aufstellte. Der eine Kasten, der das Thier aufnimmt, besitzt — je rechts vorn und links hinten — zwei Beckmann'sche in $^1/_{100}{}^0$ getheilte Thermometer, und es wird stets das aus den Angaben beider gezogene Mittel den Berechnungen zu Grunde gelegt. Es macht dann keinen Unterschied, an welcher Stelle des Kastens das Thier sich aufhält, das übrigens durch die Holzeinlage nirgendwo die Metallwandungen direct berühren kann. Der zweite (leere) Apparat besitzt ein Beckmann'sches Thermometer und wird in dem Augenblick, wo das Thier in den andern Kasten gebracht wird, in gleicher Weise wie dieser durch Vorlegen der doppelten Glasthüre geschlossen. Die Ablesungen können nach Belieben alle $^1/_4$ Stunden oder nur einmal am Ende der Stunde vorgenommen werden. Man ist auf diese Weise von etwaigen Schwankungen und Veränderungen der Zimmertemperatur ganz unabhängig, da die am Thermometer des leeren Apparates abgelesenen Differenzen in Abzug gebracht oder, wenn sie minus sind, zugezählt werden. Man ermittelt also auf diese Weise genau (bis zu $^1/_{100}{}^0$ C.), um wieviel der das Thier beherbergende Apparat durch dieses geheizt worden ist. Umrechnung in Calorien ist für unsere Zwecke nicht erforderlich, da es ja nicht darauf ankommt, absolute Werthe genau zu bestimmen, sondern nur die Verhältnisse der Wärmeabgabe bei demselben Thiere im normalen und vergifteten Zustande, zu vergleichen. Trotzdem habe ich mich, wie ich weiter unten mittheilen werde, der Mühe unterzogen, den Apparat zu aichen und auf absolute Werthe umzurechnen. Natürlich ist darauf zu achten, dass stets der gleiche Zeitraum zwischen der letzten Nahrungsaufnahme und dem Versuch liegt, dass das Thier während dieser Stunden sich bereits in dem Versuchszimmer aufhält und dass die Temperatur in letzterem an den verschiedenen Tagen der gleichen Versuchsreihe nicht zu sehr variirt. Uebrigens habe ich nicht selten bei ein und demselben Thiere eine grössere Zahl von Versuchen im gesunden und vergifteten Zustande angestellt, um unzweideutige Mittelwerthe zu erhalten. Das Thier bleibt stets genau eine Stunde im Calorimeter; eine längere Dauer des Versuchs wäre nicht zweckmässig, da der Apparat doch allmählich ein wenig als Wärmekasten wirkt und dadurch die Wärmeabgabe von Seiten des Thieres schliesslich beeinträchtigt wird.

Mit Hülfe dieser meiner Methode lassen sich somit Aenderungen in der Wärmeabgabe mit grosser Genauigkeit bestimmen, und der Apparat ist, abgesehen von den drei Thermometern, nicht kostspielig [1]). Lästig ist dabei freilich das Einstellen von drei Beckmann'schen Thermometern; dieselben besitzen nur einen Spielraum von 5—6° C., man muss als Ausgangspunkt eine Quecksilberhöhe von nicht viel über Null wählen, sinkt dann bis zum folgenden Tage die Temperatur des Versuchsraumes um einige Grade, was zumal im Sommer leicht passiren kann, so ist die Quecksilbersäule verschwunden, die Thermometer müssen auf's Neue eingestellt und ihnen Zeit gelassen werden, sich mit der Zimmertemperatur wieder völlig auszugleichen, was nicht so schnell geht. Steigt dagegen während der Dauer einer Versuchsreihe, die sich über Wochen erstrecken kann, die Temperatur des Versuchsraumes um einige Grade, so stehen die Quecksilbersäulen der oberen Grenze zu nahe, bieten somit nicht genügenden Spielraum für die zu erwartende Steigerung, und die sämmtlichen Thermometer müssen auf's Neue eingestellt werden. Das sind kleine Mühseligkeiten, die eben mit der Methode unzertrennlich verbunden sind und eine gewisse Uebung und Erfahrung verlangen.

I. Versuche zur Bestimmung der Wärmeabgabe.

Erste Reihe.

Kaninchen, 2736 g schwer. Die Wärmeabgabe pro Stunde betrug im Mittel von acht Normalversuchen beim gesunden Thier: **1,88° C.**

1. Vergiftungsversuch.

3 h. 55 m. Injection von 1/2 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 56 m.	3,01	3,17	17,2	Thier eingesetzt.
4 h. 56 m.	5,45	5,55	17,4	Keine Erregung, noch weniger Krämpfe; Ohren fühlen sich heiss an.
1 Stunde	+ 2,44° C.	+ 2,38° C.	+ 0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,41° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 28 Proc.

---

1) Die beiden Kasten, für Kaninchengrösse berechnet, kosten zusammen etwa 100 Mark, die drei Thermometer zusammen etwa ebensoviel.

2. Vergiftungsversuch.[1])

3 h. 27 m. Injection von $^{1}/_{2}$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 28 m.	3,69	3,84	18,1	Thier eingesetzt.
4 h. 28 m.	5,66	5,86	18,1	Thier während der Zeit fast völlig in Ruhe.
1 Stunde	+ 1,97° C.	+ 2,02° C.	+ 0,0° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,00° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 6,4 Proc.

3. Vergiftungsversuch.

3 h. 30 m. Injection von $^{3}/_{4}$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 31 m.	3,35	3,54	17,2	Thier eingesetzt.
4 h. 31 m.	5,30	5,46	17,4	Mitunter etwas unruhig, keine Zuckungen.
1 Stunde	+ 1,95° C.	+ 1,92° C.	+ 0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 1,94° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 3,2 Proc.

Die kleinen Strychnindosen, welche keinerlei Zuckungen hervorriefen, haben demnach in allen Fällen eine Steigerung der Wärmeabgabe zu Stande gebracht, und zwar ist die Wirkung im ersten Versuche viel hochgradiger als im zweiten und dritten, obschon in letzterem eine etwas grössere Dosis angewendet wurde. Hier treten schon die merkwürdigen quantitativen Unregelmässigkeiten bei der Strychninwirkung hervor; denn von Gewöhnung kann dabei nicht gut die Rede sein.

4. Vergiftungsversuch.

3 h. 52 m. Injection von 1 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 53 m.	2,70	2,90	17,0	Thier eingesetzt.
4 h. 53 m.	5,55	5,47	17,0	Häufige leichte Anfälle von Zuckungen und krampfhaften Streckbewegungen in der ersten $^{3}/_{4}$ Stunde, dann Ruhe. Ohren heiss.
1 Stunde	+ 2,85° C.	+ 2,57° C.	+ 0° C.	

1) Zwischen zwei Vergiftungsversuchen an demselben Thier lag stets ein Zwischenraum von einem bis zu einigen Tagen.

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,71 ° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 44 Proc.

5. Vergiftungsversuch (zwei Tage nach dem 4.).
3 h. 53 m. Injection von 1 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 54 m.	3,32	3,45	17,6	Thier eingesetzt.
4 h. 54 m.	5,46	5,56	17,4	Während der ganzen Zeit ruhig, keine Zuckungen.
1 Stunde	+ 2,14 ° C.	+ 2,11 ° C.	— 0,2 ° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,13 ° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 13,3 Proc.

Man vergleiche wieder die auffallenden quantitativen Differenzen der Strychninwirkung in den Versuchen 4 und 5, und zwar nach allen Richtungen hin, bei der gleichen Dosis und demselben Individuum! In der That könnte man versucht sein, an eine überaus rasch eintretende Gewöhnung an die Wirkung kleiner Mengen des Giftes zu denken, was jedoch immerhin eine merkwürdige Erscheinung bliebe. Aber es ist höchst bemerkenswerth, dass 1 mg Strychnin heute Zuckungen und Streckkrämpfe erzeugt und die Wärmeabgabe gegen die Norm um 44 Proc. steigert, zwei Tage darauf jedoch bei demselben Individuum nicht die geringsten Zuckungen hervorbringt und die Wärmeabgabe nur um 13 Proc. gegen die Norm erhöht!

6. Vergiftungsversuch.
3 h. 31 m. Injection von $1^1/_4$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 32 m.	2,61	2,81	17,8	Thier eingesetzt.
4 h. 32 m.	5,58	5,38	18,0	Gesteigerte Reflexerregbarkeit, leichte Zuckungen, kein eigentlicher Tetanusanfall; in der letzten Viertelstunde wieder Ruhe.
1 Stunde	+ 2,97 ° C.	+ 2,57 ° C.	+ 0,2 ° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,77 ° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 47 Proc.

7. Vergiftungsversuch.

3 h. 39 m. Injection von $1\,^1/_2$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 40 m.	1,91	2,07	17,0	Thier eingesetzt.
4 h. 40 m.	5,41	5,13	17,2	Unruhe, wiederholte, ziemlich heftige Krampfanfälle, dann wieder Ruhe und Erholung. Ohren sehr heiss.
1 Stunde	+ 3,50° C.	+ 3,06° C.	+ 0,2° C.	

Das Thier befand sich constant in der Nähe von Thermometer I.

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 3,28° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um ca. 74 Proc.

8. Vergiftungsversuch.

3 h. 51 m. Injection von $1\,^1/_2$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 52 m.	2,36	2,53	16,6	Thier eingesetzt.
4 h. 52 m.	5,93	5,72	16,5	Unruhe, wiederholte Zuckungen, erst beim Herausnehmen ziemlich starker Tetanusanfall, dann Erholung. Ohren sehr heiss.
1 Stunde	+ 3,57° C.	+ 3,19° C.	— 0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 3,38° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um ca. 80 Proc.

9. Vergiftungsversuch.

3 h. 52 m. Injection von $1\,^2/_3$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 53 m.	2,00	2,36	16,1	Thier eingesetzt.
4 h. 53 m.	5,37	5,59	16,3	Häufige Anfälle von Zuckungen, kein stärkerer Tetanusanfall. Rasche Erholung. Ohren sehr heiss.
1 Stunde	+ 3,37° C.	+ 3,23° C.	+ 0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in

einer Stunde = 3,30 ° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um ca. 76 Proc.

10. Vergiftungsversuch.

3 h. 50 Min. Injection von 2 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Thier eingesetzt, nach 12 Minuten im Kasten heftigster Tetanusanfall, in dem bald der Tod eintritt.

Man beachte auch diese Eigenthümlichkeit der Strychninwirkung: 1 2/3 mg rufen nicht einmal einen stärkeren Tetanusanfall hervor, 1/3 mg mehr tödtet dasselbe Thier in heftigstem Krampfanfalle binnen 15 Minuten! Von einer gewissen Grenze ab haben die kleinsten Dosenzuwachse die stärksten Zunahmen der Wirkungsintensität zur Folge.

Ich stelle die Ergebnisse der obigen Versuchsreihe in folgender kleinen Tabelle zusammen; bei den mit * bezeichneten Versuchen sind während der Beobachtungszeit im Apparat vorübergehend Krämpfe eingetreten.

Mittlere Wärmeabgabe pro Stunde

beim normalen Thiere	1,88 ° C.	(K.-Gew. = 2736 g).
1. Strychnin (1/2 mg)	2,41 ° C.	= 28 Proc. mehr.
2. ⸗ (1/2 ⸗)	2,00 ° C.	= 6,4 ⸗ ⸗
3. ⸗ (3/4 ⸗)	1,94 ° C.	= 3,2 ⸗ ⸗
4. ⸗ (1 ⸗)*	2,71 ° C.	= 44 ⸗ ⸗
5. ⸗ (1 ⸗)	2,13 ° C.	= 13,3 ⸗ ⸗
6. ⸗ (1 1/4 ⸗)	2,77 ° C.	= 47 ⸗ ⸗
7. ⸗ (1 1/2 ⸗)*	3,28 ° C.	= 74 ⸗ ⸗
8. ⸗ (1 1/2 ⸗)*	3,28 ° C.	= 80 ⸗ ⸗
9. ⸗ (1 2/3 ⸗)*	3,30 ° C.	= 76 ⸗ ⸗
10. ⸗ (2 ⸗)*	Tod.	

Die sämmtlichen Versuche sind am gleichen Individuum ausgeführt.

Zweite Reihe.

Kaninchen, 3370 g schwer. Die Wärmeabgabe pro Stunde betrug im Mittel von vier Normalversuchen beim gesunden Thier: **2,36** ° C.

(Die gefundenen Normalwerthe für die Wärmeabgabe sind den Körpergewichten der beiden Thiere annähernd proportional: die letzteren verhalten sich wie 1 : 1,23 und die ersteren wie 1 : 1,26.)

1. Vergiftungsversuch.

4 h. 7 m. Injection von 1/2 mg Strychnin. nitric. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmer-wärme	Bemerkungen
	I	II		
4 h. 8 m.	3,19	2,98	17,6	Thier eingesetzt.
5 h. 8 m.	5,71	5,71	17,6	Thier völlig ruhig, Ohren u. Körperoberfläche heiss.
1 Stunde	+ 2,52° C.	+ 2,73° C.	+ 0° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,63° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um 11,5 Proc.

2. Vergiftungsversuch.

3 h. 53 m. Injection von 1 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmer-wärme	Bemerkungen
	I	II		
3 h. 54 m.	2,40	2,26	16,7	Thier eingesetzt.
4 h. 54 m	5,31	5,01	16,9	Thier völlig ruhig, Ohren sehr heiss.
1 Stunde	+ 2,91° C.	+ 2,75° C.	+ 2,0° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,83° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um ca. 20 Proc.

3. Vergiftungsversuch.

5 h. 6 m. Injection von 1 1/2 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmer-wärme	Bemerkungen
	I	II		
5 h. 7 m.	2,52	2,46	17,1	Thier eingesetzt.
6 h. 7 m.	5,48	5,20	17,3	Im Ganzen ruhig, kein Tetanus, Ohren sehr heiss, beim Herausnehmen leichter Krampfanfall.
1 Stunde	+ 2,96° C.	+ 2,74° C.	+ 0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,85° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um ca. 21 Proc.

4. Vergiftungsversuch.

3 h. 40 m. Injection von 2 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 41 m.	2,36	2,26	16,6	Thier eingesetzt.
4 h. 41 m.	5,15	5,40	16,8	Wiederholte Zuckungen, kein eigentlich. Tetanus, Ohren heiss.
1 Stunde	+ 2,79° C.	+ 3,14° C.	+ 0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 2,97° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um ca. 26 Proc.

Die Ergebnisse der zweiten Versuchsreihe stelle ich wieder in folgender kleinen Tabelle zusammen; nur bei dem mit * bezeichneten 4. Versuche waren während der Beobachtungszeit im Apparate vorübergehende Zuckungen eingetreten.

Mittlere Wärmeabgabe pro Stunde

beim normalen Thier	2,36° C. (K.-Gew. = 3370 g).
1. Strychnin (1/2 mg)	2,63° C. = 11,5 Proc. mehr.
2. „ (1 „)	2,83° C. = 20 „ „
3. „ (1 1/2 „)	2,85° C. = 21 „ „
4. „ (2 „)*	2,97° C. = 26 „ „

Dritte Reihe.

Kaninchen, 1400 g schwer. Die Wärmeabgabe pro Stunde betrug im Mittel von vier Normalversuchen beim gesunden Thiere: 1,00° C.

(Die gefundenen Normalwerthe für die Wärmabgabe sind auch hier den Körpergewichten der Thiere annähernd proportional: die letzteren verhalten sich wie 1 : 1,95 : 2,40 und die ersteren wie 1 : 1,88 : 2,36.)

1. Vergiftungsversuch.

3 h. 49 m. Injection von 0,4 mg Strychnin. nitric. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 50 m.	2,01	1,81	16,3	Thier eingesetzt.
4 h. 50 m.	3,37	3,15	16,3	Thier völlig ruhig, keine Excitation, Ohren warm.
1 Stunde	+ 1,36° C.	+ 1,34° C.	+ 0° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 1,35° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thier um 35 Proc.

2. Vergiftungsversuch.

3 h. 52 m. Injection von 0,8 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmer-wärme	Bemerkungen
3 h. 53 m.	1,78	1,60	15,9	Thier eingesetzt.
4 h. 53 m.	3,38	3,10	15,8	Dazwischen klonische Zuckungen, kein eigentlicher Tetanus; im letzten Drittel der Stunde wieder völlige Ruhe.
1 Stunde	+ 1,60° C.	+ 1,50° C.	— 0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastat. Thermometer im Mittel in einer Stunde = 1,55° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um 55 Proc.

Aus der dritten Versuchsreihe hat sich also Folgendes ergeben:

Mittlere Wärmeabgabe pro Stunde

beim normalen Thiere . . . . 1,00° C. (K.-Gew. = 1400 g).
1. Strychnin (0,4 mg) . . . . 1,35° C. = 35 Proc. mehr.
2. „ (0,8 mg) . . . . 1,55° C. = 55 „ „

Vierte Reihe.

Da ich von hier ab die Methode durch Benutzung von zwei Calorimetern in der oben angegebenen Weise noch vervollkommnet und den das Thier aufnehmenden Apparat behufs Umrechnung in absolute Calorienwerthe noch geaicht habe, so will ich die Versuchsreihe etwas ausführlicher mittheilen.

Kaninchen, 3250 g schwer.

1. Versuch. Normalversuch. 9. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier Therm. I	Therm. II	Kasten leer	Bemerkungen
3 h. 34 m.	1,40	0,82	0,10	Thier eingesetzt.
4 h. 34 m.	4,02	3,17	0,06	
1 Stunde	+ 2,62° C.	+ 2,35° C.	— 0,04° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,53° C.

2. Versuch. Normalversuch. 10. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
3 h. 53 m.	0,83	0,26	2,85	Thier eingesetzt.
4 h. 53 m.	3,74	2,51	2,87	
1 Stunde	+ 2,91° C.	+ 2,25° C.	+ 0,02° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,56° C.

3. Versuch. Normalversuch. 12. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
4 h. 44 m.	0,56	0,00	2,51	Thier eingesetzt.
5 h. 44 m.	3,48	2,81	2.81	
1 Stunde	+ 2,92° C.	+ 2,81° C.	+ 0,30° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,57° C.

4. Versuch. Normalversuch. 13. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
5 h. 8 m.	2,13	1,38	2,35	Das Thier hatte diesmal nicht, wie immer, vier, sondern sechs Stunden vor Beginn hungernd im Versuchsraum zugebracht.
6 h. 8 m.	4,76	3,78	2,49	
1 Stunde	+ 2,63° C.	+ 2,40° C.	+ 0,14° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,38° C.

Mittel aus 4 Normalversuchen (2,53. 2,56. 2,57. 2,38) = **2,51**° C.

5. Versuch. Vergiftungsversuch. 14. Januar.

3 h. 57 m. Injection von 1/2 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
3 h. 59 m.	2,27	1,64	2,91	Thier eingesetzt.
4 h. 59 m.	5,41	4,39	2,84	Keine auffallende Unruhe bemerkbar. Ohren heiss.
1 Stunde	+ 3,14° C.	+ 2,75° C.	— 0,07° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 3,02° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 20,3 Proc.

6. Versuch. Normalversuch. 15. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
3 h. 55 m.	1,13	1,97	3,34	Thier eingesetzt.
4 h. 55 m.	3,82	4,24	3,30	
1 Stunde	+ 2,69° C.	+ 2,27° C.	— 0,04° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,52° C.

7. Versuch. Vergiftungsversuch. 16. Januar.

3 h. 56 m. Injection von 1 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
3 h. 57 m.	0,00	0,81	1,98	Thier eingesetzt.
4 h. 57 m.	3,35	3,77	2,37	Völlig ruhig, keinerlei Zuckungen.
1 Stunde	+ 3,35° C.	+ 2,96° C.	+ 0,39° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,77° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um ca. 10 Proc.

8 Versuch. Vergiftungsversuch. 19. Januar.

6 h. 10 m. Injection von $1^1/_4$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Thier sass ausnahmsweise 6 Stunden vor Beginn im Versuchsraum und zufällig noch auf Metallboden; es ist daher der Normalwerth aus Versuch 4 zu Grunde gelegt.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
6 h. 11 m.	0,95	1,77	2,75	Thier eingesetzt.
7 h. 11 m.	3,71	4,18	2,69	Im Ganzen ruhig, hie und da ein Zusammenfahren.
1 Stunde	+ 2,76° C.	+ 2,42° C.	— 0,06° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,65° C., also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um ca. 11 Proc.

9. Versuch. Vergiftungsversuch. 20. Januar.

3 h. 42 m. Injection von $1^1/_2$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	Therm. I	Therm. II		
3 h. 43 m.	1,87	2,71	4,17	Thier eingesetzt.
4 h. 43 m.	4,87	5,40	4,32	Mitunter spont. Zuckungen, keine heftigeren Krämpfe.
1 Stunde	+ 3,00° C.	+ 2,71° C.	+ 0,15° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 2,71° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um ca. 8 Proc.

Aus der vierten Versuchsreihe hat sich also Folgendes ergeben:

Mittlere Wärmeabgabe pro Stunde

beim normalen Thiere . . . . 2,51° C. (K.-Gew. = 3250 g).
1. Strychnin (0,5 mg) . . . . 3,02° C. = 20,3 Proc. mehr.
2. " (1,0 ") . . . . 2,77° C. = 10 " "
3. " (1,25 ") . . . . 2,65° C. = 11 " " [1])
4. " (1,5 ") . . . . 2,71° C. = 8 " "

Zu beachten ist an diesen Resultaten erstens, dass die Steigerung der Wärmeabgabe zwar ausnahmslos zu beobachten, aber im ganzen doch bei dem relativ grossen Thiere unbedeutender als bei kleineren Kaninchen ist. Ausserdem aber zeigen sich hier die so oft zu beobachtenden Unregelmässigkeiten in der Intensität der Strychninwirkungen, indem aus völlig unbekannten Gründen die grösseren Dosen schwächer zu wirken scheinen als die kleineren. Trotzdem dürfte es wohl kaum erlaubt sein, bei einem Thiere, das binnen 12 Tagen viermal Strychnin bekommen hat, von Gewöhnung zu sprechen: eine solche wäre ja dann bereits bei der zweiten Anwendung vorhanden gewesen!

Fünfte Reihe.

Versuchsanordnung mit zwei Calorimetern, wie in der 4. Reihe.
Kaninchen, 1500 g schwer.

1. Versuch. Normalversuch. 21. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier I	Kasten mit Thier II	Kasten leer	Bemerkungen
3 h. 55 m.	0,56	1,40	2,72	Thier eingesetzt.
4 h. 55 m.	2,12	2,80	2,73	
1 Stunde	+ 1,56° C.	+ 1,40° C.	+ 0,01° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 1,47° C.

2. Versuch. Normalversuch. 22. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier I	Kasten mit Thier II	Kasten leer	Bemerkungen
3 h. 46 m.	1,00	1,85	3,23	Thier eingesetzt.
4 h. 46 m.	2,37	3,12	3,11	
1 Stunde	+ 1,37° C.	+ 1,27° C.	— 0,12° C.	

1) Siehe die Vorbemerkung zum 8. Versuch dieser Reihe.

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 1,44° C.

3. Versuch. Normalversuch. 23. Januar.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	I	II		
3 h. 44 m.	0,71	1,49	2,91	Thier eingesetzt.
4 h. 44 m.	2,94	3,54	3,54	
1 Stunde	+ 2,23° C.	+ 2,05° C.	+ 0,63° C.[1]	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 1,51° C.

4. Versuch. Vergiftungsversuch. 24. Januar.
3 h. 45 m. Injection von $^1/_4$ mg Strychnin. nitr. subcutan.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	I	II		
3 h. 46 m.	1,85	2,65	4,04	Thier eingesetzt.
4 h. 46 m.	3.43	4.17	4,07	Thier völlig in Ruhe.
1 Stunde	+ 1,58° C.	+ 1,52° C.	+ 0,03° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 1,52° C., also keine deutliche Wirkung.

5. Versuch. Vergiftungsversuch. 26. Januar.
3 h. 46 m. Injection von $^1/_2$ mg Strychnin. nitr, subcutan.

Zeit	Kasten mit Thier		Kasten leer	Bemerkungen
	I	II		
3 h. 47 m.	1,73	2,52	3,82	Thier eingesetzt.
4 h. 47 m.	3,87	4,46	4,03	Thier ruhig, keine Krämpfe, Ohren heiss.
1 Stunde	+ 2,14° C.	+ 1,94° C.	+ 0,21° C.	

Demnach corrigirtes Mittel für den Kasten mit Thier in einer Stunde = 1,83° C., also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 24,5 Proc.

1) Aus dieser bedeutenden Erwärmung des leeren Kastens, die gelegentlich einmal vorkommt, darf nicht etwa geschlossen werden, dass die Versuche der früheren Reihen, bei denen das zweite (leere) Calorimeter noch nicht angewendet wurde, gelegentlich mit einem ähnlichen Fehler behaftet sein können; denn damals wurde auf das Peinlichste für unveränderte Zimmertemperatur u. s. w. während der Stunde gesorgt, während mit Benutzung des zweiten (leeren) Calorimeters alle diese Cautelen fortfielen und eben ohne Schaden fortfallen konnten, da die Schwankungen an jenem stets in Anrechnung gebracht werden.

6. Versuch. Vergiftungsversuch. 28. Januar.

3 h. 40 m. Injection von 3/4 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Wenige Secunden nach der Injection heftiger Tetanus und trotz künstlicher Athmung binnen einigen Minuten Uebergang in Lähmungszustand, der unmittelbar zum Tode, kaum 5 Minuten nach der Injection, führt.

Bei zahllosen Versuchen mit subcutaner Strychnininjection habe ich diese Beobachtung noch nie zuvor gemacht. Da jeder Dosirungsfehler ausgeschlossen ist, kann es sich nur um zufällige Injection in eine Vene gehandelt haben, aber die ungeheure Gefährlichkeit des Strychnins lässt sich auch dann ermessen, wenn man erwägt, dass 1/2 mg nicht einmal stärkere Unruhe veranlasste, 3/4 mg aber das nämliche Thier, freilich unter den unbeabsichtigt eingetretenen Bedingungen, binnen 5 Minuten tödteten!

Weitere Versuche über die Wärmeabgabe schienen mir bei den ausgezeichnet übereinstimmenden Ergebnissen, auf die ich unten eingehender zurückkomme, überflüssig zu sein.

II. Versuche zur Bestimmung der Wärmeproduction.

In Betreff der Methodik dieser Versuche, bei denen als Maassstab für die Wärmeproduction die von dem Kaninchen ausgeschiedene Kohlensäure benutzt wurde, kann ich auf die in meiner letzten Abhandlung[1]) enthaltene Schilderung verweisen. Es wurde mit peinlichster Sorgfalt auf die Unveränderlichkeit der Versuchsbedingungen und die Genauigkeit der Ausführung geachtet: nicht nur wurden während der einstündigen Versuchsdauer genau 24 Liter Luft durch den Apparat gesogen, sondern dieses geschah auch mit stets gleich bleibender Geschwindigkeit, so dass auf je 5 Minuten stets 2 Liter Luft entfielen. Der Versuch begann sofort oder wenige Minuten nach Beibringung des Giftes, vorher und gleich nach Beendigung des Versuches wurde die Temperatur gemessen und darauf geachtet, dass stets die gleiche Zeit zwischen der letzten Nahrungsaufnahme des Thieres und dem Beginn des Versuches lag.

Man könnte nun eigentlich die Ausführung besonderer Versuche zur Bestimmung der Wärmeproduction für überflüssig halten und — wie es Kionka gethan hat — aus den gefundenen Werthen der Wärmeabgabe unter Berücksichtigung etwaiger Aenderungen der absoluten Körpertemperatur und der bekannten specifischen Wärmecapacität des lebenden Thieres die Mengen Wärme, welche producirt worden sein müssen, berechnen. Man ist dann aber für beide Resultate von der Genauigkeit seines Calorimeters abhängig, und Kionka macht selbst auf die Fehler und Ungenauigkeiten des von

1) Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 448ff.

ihm benutzten Richet'schen Calorimeters aufmerksam, wofür seine absoluten Zahlenwerthe, wie ich noch näher zeigen werde, in der That auch Zeugniss ablegen. Dazu kommt, dass die Temperatur doch nur im Rectum gemessen zu werden pflegt und die obige Berechnung die stillschweigende Voraussetzung macht, dass die Rectaltemperatur in allen Theilen des Körpers herrscht. Es sind daher besondere Versuche zur Bestimmung der Wärmeproduction immerhin wünschenswerth, obgleich gegen die Methode ein Bedenken ausgesprochen werden muss: es fragt sich nämlich, ob die von dem vergifteten Thiere ausgeschiedene Kohlensäuremenge nicht hinter der thatsächlich producirten zurückbleibt. Wir wissen, dass während der Strychninwirkung das Blut immer ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure wird, dass also eine gewisse Anhäufung der letzteren im Körper stattfindet. Geringfügige Differenzen in den Werthen der ausgeschiedenen Kohlensäure, welche unter der Norm bleiben, sind daher für die Schlussfolgerung nur mit Vorsicht verwerthbar, während Steigerungen über die Norm um so beweiskräftiger sind. Da sich bei meinen Versuchen das Thier unter einer sehr grossen, mit Wasserverschluss versehenen Glasglocke befand, so musste ich auf die Bestimmung des ausgeschiedenen Wassers verzichten. An aufgebundenen und tracheotomirten Thieren die Versuche anzustellen, hielt ich nicht für rathsam.

Erste Reihe.

Kaninchen, 2360 g schwer. Versuchsdauer stets eine Stunde. Durchgesogene Luft stets 24 Liter, d. h. immer 2 Liter in je 5 Minuten. Normalwerth für die ausgeschiedene Kohlensäure [1]) im Mittel aus vier Versuchen = **1,0185**.

1. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 38,9 ° C.

Injection von $^1/_2$ mg Strychnin. nitr. subcutan, 5 Min. darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 0,9874.

Thier völlig ruhig, nur Ohrgefässe injicirt.

Rectaltemperatur nach dem Herausnehmen = 38,4 ° C.

2. Vergiftungsversuch.[2])

Rectaltemperatur = 38,7 ° C.

---

1) Ich erinnere daran, dass bei meiner Methode ein sich stets relativ gleich bleibender Bruchtheil der ausgeschiedenen Kohlensäure, und zwar nicht ganz die Hälfte der gesammten, bestimmt wird.

2) Zwischen je zwei Versuchen an demselben Thiere lagen stets mindestens ein bis zwei Tage.

Injection von 3/4 mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 0,8402.

Keine Zuckungen, Ohren besonders Anfangs injicirt.

Rectaltemperatur nach dem Herausnehmen = 38,8°.

3. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 38,5° C.

Injection von 1 mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnnen.

Gefunden CO_2 = 1,0140.

Ohren injicirt, unter der Glocke nach ca. 35 Min. einige schwache Zuckungen, beim Herausnehmen durch die Berührung starker Anfall, der aber leicht überwunden wird.

Rectaltemperatur gleich nach dem Anfall = 38,7°.

4. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 38,7° C.

Injection von 1 mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 1,0586.

Ohren injicirt, keine Krämpfe, aber mitunter Zuckungen, beim Herausnehmen starker Anfall, der aber leicht überwunden wird.

Rectaltemperatur gleich nach dem Anfall = 39,1°.

5. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 38,9° C.

Injection von 1 1/4 mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 1,6503.

Etwa 1/2 Stunde lang unter der Glocke fast unaufhörliche Krämpfe, dann Erholung. Ohren sehr injicirt.

Rectaltemperatur gleich nach dem Versuch = 39,2° C.

6. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 39,5° C.

Injection von 1 1/2 mg Strychnin. nitr. subcutan, 10 Min. darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 0,8836 (!).

Starke Krämpfe unter der Glocke, dann Erholung. Ohren besonders Anfangs sehr injicirt.

Rectaltemperatur gleich nach dem Versuch = 38,1° (!).

7. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 39,0°.

Injection von 1 1/2 mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 1,5764 (!).

Um die Mitte der Stunde heftige Krämpfe unter der Glocke, dann allmählich Erholung. Ohren stark injicirt.

Rectaltemperatur gleich nach dem Versuch = 39,1°.

8. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 39,2°.

Injection von 1½ mg Strychnin. nitr. subcutan, einige Minuten später Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 1,3288.

Wiederholte Krämpfe unter der Glocke, am stärksten beim Herausnehmen, allmählich Erholung.

Rectaltemperatur während des Krampfes = 39,3° C.

9. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 39,0° C.

Injection von 1,6 mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 1,2593.

Erst nach 40 Min. unter der Glocke heftige Krämpfe, dann Erholung.

Rectaltemperatur gleich nach dem Versuch = 39,0° C.

Zweite Reihe.

Kaninchen, 1760 g schwer. Versuchsbedingungen genau wie oben. Normalwerth für die ausgeschiedene Kohlensäure im Mittel aus drei Versuchen: **0,9276**.

10. Vergiftungsversuch (in Freiheit).

Rectaltemperatur = 39,6° C.

Injection von 1 mg Strychnin. nitr. subcutan.

Nach ½ Stunde treten mässige krampfhafte Zuckungen ein, die nach weiteren 20 Min. aufgehört haben.

Rectaltemperatur = 38,9° C.

11. Vergiftungsversuch.

Rectaltemperatur = 39,3° C.

Injection von ¾ mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnen.

Gefunden CO_2 = 0,7044 (!).

Thier völlig ruhig.

Rectaltemperatur gleich nach dem Versuch = 39,0° C.

12. Vergiftungsversuch.

Injection von 1½ mg Strychnin. nitr. subcutan, gleich darauf Versuch begonnen.

Nach ca. 15 Min. beginnen unter der Glocke sehr heftige Krampfanfälle und nach weiteren 20 Min. ist das Thier todt.

Die Ergebnisse der obigen Versuche stelle ich in der folgenden Tabelle zusammen:

Kaninchen A, 2360 g. Normalwerth für CO_2 = **1,0185.**

Strychnin	Werth für CO_2	Temperaturänderung in 1 Stunde
mg. ½	0,9874	38,9 : 38,4°
» ¾	0,8402	38,7 : 38,8°
» 1	1,0140	38,5 : 38,7°
» 1	1,0586	38,7 : 39,1°
» 1¼	1,6503 !	38,9 : 39,2°
» 1½	0,8836 !	39,5 : 38,1°
» 1½	1,5764	39,0 : 39,1°
» 1½	1,3288	39,2 : 39,3°
» 1⅗	1,2593	39,0 : 39,0°

Kaninchen B, 1760 g. Normalwerth für CO_2 = **0,9276.**

Strychnin	Werth für CO_2	Temperaturänderung in 1 Stunde
mg ¾	0,7044	39,3 : 39,0°
» 1	—	39,6 : 38,9°
» 1½	—	Tod.

III. Analyse der Versuchsergebnisse.

Um für die Beurtheilung der Veränderungen im Wärmehaushalt die gefundenen relativen Werthe in absolute Calorienwerthe umrechnen und mit den Ergebnissen anderer Autoren direct vergleichen zu können, habe ich zunächst eine Aichung meines Calorimeters ausgeführt. Dieselbe geschah derart, dass in dem im Uebrigen genau wie für den Thierversuch hergerichteten Apparat eine nachträglich durch Wägung genau bestimmte Quantität reinen Olivenöls mit Hülfe eines sogenannten Nachtlichtes verbrannt wurde. Der Berechnung wurde ein Verbrennungswerth für Olivenöl im Betrage von 9328 Calorien pro 1,0 g zu Grunde gelegt. Es ergab sich aus einer Anzahl von gut stimmenden Versuchen, dass um den Stand der beiden metastatischen Thermometer des Apparates im Mittel um 1° C zu erhöhen, **ca. 3100 Calorien** abgegeben werden mussten.

Hiernach berechnet sich die normale Wärmeabgabe bei meinen fünf Versuchskaninchen in folgender Weise:

1. Thier (2736 g) 1,88° C = 2130 Calor. pro kg und Stunde.
2. » (3370 g) 2,36° C = 2171 » » » » »
3. » (1400 g) 1,00° C = 2214 » » » » »
4. » (3250 g) 2,51° C = 2394 » » » » »
5. » (1500 g) 1,47° C = 3038 » » » » »

Die obigen Zahlen stimmen nicht nur unter sich sehr gut überein,

sondern kommen auch den Werthen sehr nahe, welche Nebelthau[1]) bei Versuchen mit dem von Rubner[2]) beschriebenen Calorimeter für das Kaninchen gewonnen hat. Nebelthau's Werthe bewegen sich für die Mehrzahl der Thiere zwischen 2200 und 2900 Calorien pro kg und Stunde, gehen aber bei manchen Thieren auch über 3000 hinaus.

Dagegen habe ich aus den Werthen, die Kionka (l. c.) mit Hülfe des Richet'schen Calorimeters für die normale Wärmeabgabe seiner Versuchskaninchen angegeben hat, die folgenden Relativzahlen berechnet:

1.	Thier	(1700 g) = 5391	Calor.	pro	kg	und	Stunde.
2.	„	(1770 g) = 4957	„	„	„	„	„
3.	„	(2220 g) = 2700	„	„	„	„	„
4.	„	(1500 g) = 7453	„	„	„	„	„
5.	„	(2270 g) = 3900	„	„	„	„	„
6.	„	(2000 g) = 4745	„	„	„	„	„

Die Zahlen sind erstens durchschnittlich von auffallender Höhe und schwanken zudem theilweise innerhalb enorm weiter Grenzen: ersteres weist auf die von Kionka ja anerkannten Mängel jenes Calorimeters, letzteres wohl auf grosse Verschiedenheiten in den äusseren Versuchsbedingungen (Ernährung u. s. w. des Thieres?) hin.

Ich meine daher, dass mein Calorimeter nicht bloss für pharmakologische, sondern auch für manche physiologische Zwecke sehr wohl brauchbar ist und trotz seiner Einfachheit hinter den complicirten, aber auch weit kostspieligeren Apparaten nur wenig zurücksteht. Gewisse kleine Mängel des Apparates lassen sich allerdings nicht in Abrede stellen: die gefundenen Werthe bleiben hinter der factischen Wärmeabgabe wohl ein wenig zurück. Die in Folge der natürlichen Ventilation aus dem Apparat abströmende Luft ist wärmer und namentlich feuchter als die einströmende, ein Moment, das unberücksichtigt bleibt. Ich habe mich aber davon überzeugt, dass der Fehler jedenfalls nur gering ist und dabei ziemlich constant bleibt. Sodann erlaubt mein Apparat es nicht, den Vergiftungsversuch sofort an den Normalversuch anzuschliessen, daher man für den Normalwerth erst Mittelzahlen gewinnen muss. Man kann das Thier nicht aus dem Calorimeter herausnehmen, vergiften und sofort wieder einsetzen; denn sobald der Apparat einmal geöffnet, müssen sich die Thermometer erst wieder mit der Aussenluft ausgleichen,

---

1) Nebelthau, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXXI. 1895. S. 293.
2) Rubner, Ebendaselbst. Bd. XXV. 1889. S. 400.

was immerhin einige Zeit in Anspruch nimmt. Indess wird die Brauchbarkeit des Apparates dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt.

Was nun zuvörderst die Wirkung des Strychnins auf die Wärmeabgabe anlangt, so stelle ich die Resultate meiner sämmtlichen diesbezüglichen Versuche in Folgendem zusammen.

Kaninchen.

Körpergewicht in g	Strychnin	Wärmeabgabe
I. 2736	1/2 mg	gesteigert um 28 Proc.
	1/2 "	" " 6 "
	3/4 "	" " 3 "
	1 "	" " 44 "
	1 "	" " 13 "
	1 1/4 "	" " 47 "
	1 1/2 "	" " 74 "
	1 1/2 "	" " 80 "
	1 2/3 "	" " 76 "
II. 3370	1/2 "	" " 11 "
	1 "	" " 20 "
	1 1/2 "	" " 21 "
	2 "	" " 26 "
III. 1400	0,4 "	" " 35 "
	0,8 "	" " 55 "
IV. 3250	1/2 "	" " 20 "
	1 "	" " 10 "
	1 1/4 "	" " 11 "
	1 1/2 "	" " 8 "
V. 1500	1/4 "	ohne deutliche Wirkung
	1/2 "	gesteigert um 24 Proc.

Das Strychnin hat also in allen Fällen, in denen sich überhaupt eine Wirkung erkennen liess, die Wärmeabgabe gesteigert.

Das stimmt principiell mit Kionka's Ergebnissen überein, aus dessen Zahlenangaben ich die folgenden procentischen Werthe des Vergleichs halber selbst berechnet habe:

Kaninchen.

Körpergewicht in g	Strychnin	Wärmeabgabe
I. 1700	1 mg	gesteigert um 63 Proc.
II. 1770	0,9 "	" " 4 "
III. 2220	1 "	" " 43 "
IV. 1500	0,8 "	" " 10 "
V. 2270	0,8 "	" " 30 "
VI. 2000	0,8 "	" " 34 "

Legt man sich nun die Frage vor, wie bedeutend diese Wirkung des Strychnins auf die Wärmeabgabe ist, so geht aus meinen Zahlen

soviel mit Sicherheit hervor, dass sie bei kleineren Thieren sich auch relativ in weit höherem Grade als an sehr grossen geltend macht. Ich habe aus meinen Zahlen etwa die folgenden Durchschnittswerthe berechnet:

Je 1 mg Strychnin steigert die Wärmeabgabe:
bei einem Kaninchen von 1400 g um 75 Proc.
" " " " 2736 g " 38 "
" " " " 3370 g " 15,7 "
" " " " 3250 g " 11,6 "

d. h. von einer gewissen Grenze an nehmen die Intensitäten der Wirkung weit rascher ab, als die Körpergewichte zunehmen.

Die Steigerung der Wärmeabgabe durch das Strychnin wächst ferner im Allgemeinen mit zunehmender Dosis. Freilich zeigen sich dabei aus meinen Zahlen — und vielleicht mehr noch aus denen Kionka's — jene im Obigen schon wiederholt betonten quantitativen Unregelmässigkeiten, die für die Strychninwirkung charakteristisch sind. Erklären lassen sich diese scheinbaren Regellosigkeiten bisher nicht, aber es ist vielleicht nicht ohne Interesse, darauf hinzuweisen, dass bei den Bemühungen, das Strychnin in Leichen oder faulenden Gemischen nachzuweisen, ganz ähnliche Schwankungen und Widersprüche zu Tage getreten sind.

Die Steigerung der Wärmeabgabe durch das Strychnin beruht, woran man sich leicht überzeugen kann, auf einer Erweiterung der Hautgefässe, die wieder ohne Zweifel auf eine Erregung der Vasodilatatoren zurückzuführen ist. Die Hautgefässe folgen eben ihren eigenen Innervationsgesetzen. Die Wirkung als eine lähmende aufzufassen, ist meines Erachtens kaum möglich; denn sie tritt, und dies ist eines der wichtigsten Momente, als eine primäre Wirkung von vornherein und bereits nach Dosen ein, die noch lange keine Krämpfe, ja nicht einmal eine erkennbare Unruhe des Thieres veranlassen. Die Steigerung der Wärmeabgabe ist also von den Krämpfen unabhängig, genau wie bei der bezüglichen Santoninwirkung.

Dieses ist der Punkt, den Kionka übersehen oder doch nicht beachtet hat; denn Kionka's Deutung der Thatsache gipfelt in dem Satz[1]): „Das Nächstliegende dürfte es wohl sein, anzunehmen,

1) Kionka, l. c. S. 133. — Wenn Kionka (S. 139) sagt, in dem zweiten Wirkungsstadium sei die gesteigerte Wärmeabgabe „das Primäre“, so meint er damit wohl nur, sie sei das Ueberwiegende, und der Ausdruck ist nicht ganz correct; denn er scheint sie doch immer nur auf die vorausgegangene erhebliche Steigerung der Wärmeproduction zurückzuführen.

dass in Folge der durch die Krämpfe[1]) gesteigerten Muskelthätigkeit viel mehr Wärme als in der Norm producirt wird und dass das Thier nun bestrebt ist, durch eine gesteigerte Wärmeabgabe der Ueberhitzung seines Körpers entgegen zu arbeiten." Aber die Steigerung der Wärmeabgabe geschieht bereits, ehe Krämpfe eingetreten sind und ohne dass solche nachzufolgen brauchen! Diese Thatsache wirft Kionka's Beweisführung wenigstens theilweise um.

Da die Steigerung der Wärmeabgabe von vornherein als scheinbar ganz selbstständige Folge der Wirkung eintritt, so könnte man zu der Annahme geneigt sein, sie sei wirklich das primäre Moment, aber dagegen erheben sich doch wesentliche Bedenken. Wäre sie das Primäre und die Steigerung der Wärmeproduction das Secundäre, wodurch der Körper — selbst auf die Gefahr hin, in Krämpfe zu verfallen — die ihm gewaltsam entzogene Wärme wieder zu ersetzen suchte, dann müssten die Krämpfe durch Erwärmung des Thieres verhütet, durch stärkere Abkühlung gefördert werden, während bei Warmblütern bekanntlich gerade das Gegentheil der Fall ist.

Im anderen Falle aber wäre aus den Thatsachen ein unabweisbarer Schluss zu ziehen: es müssen bei der Strychninwirkung schon vor allen Krämpfen bereits Veränderungen in den motorischen Centren und demnach auch in den Muskeln vorhanden sein, die nicht direct erkennbar sind, die aber doch genügen müssen, um auf intracentralen Bahnen eine Erregung der Centren für die Vasodilatatoren der Haut zu veranlassen.

Was überhaupt die Wirkung des Strychnins auf die Wärmeproduction anlangt, so muss auch diese von vornherein, vor allen Krämpfen und unabhängig von den letzteren in der Mehrzahl der Fälle gesteigert sein. Warum dies bei den directen Versuchen betreffs der Kohlensäureausscheidung nicht immer deutlich hervortritt, ist oben bereits aufgeklärt worden. Beide Momente, die Steigerung der Production und der Abgabe, halten sich die Wage oder der eine überwiegt ein wenig, so dass die absolute Temperatur die gleiche bleibt oder nur um einige Zehntel sich ändert, wobei sie häufiger etwas zu steigen als zu fallen geneigt ist. Der Körper reguliert also annähernd prompt, arbeitet aber mit erhöhten absoluten Werthen der Einnahme und Ausgabe. Bei Dosen, die Krämpfe erzeugen, wird im Allgemeinen die Steigerung beider Momente beträchtlicher. Auch dann kann bald der eine, bald der andere ein

1) Von mir unterstrichen.

wenig überwiegen, daher die absolute Temperatur unverändert bleibt oder um ein Geringes nach plus oder minus sich ändert. Kionka's scharfe Trennung von zwei Stadien (geringe Zunahme und darauf desgleichen Abnahme der Temperatur) vermag ich nach meinen zahlreichen Beobachtungen nicht als berechtigt, jedenfalls nicht als constant anzuerkennen; sie lässt sich selbst aus seinen Beobachtungen (cf. z. B. seinen Versuch 13) nicht als constant erkennen. Das Thier reguliert also immer noch annähernd normal, solange es nicht allzusehr ermüdet wird, jetzt aber mit erheblich gesteigerten absoluten Werthen.

Es kann jedoch, wie namentlich ein Vergleich meines Versuches 6 (auf S. 177) mit den an demselben Thier ausgeführten Versuchen 5, 7 und 8 lehrt, ausnahmsweise noch etwas Anderes in Frage kommen. Gänzlich unvorhergesehen, regellos und plötzlich kann ein drittes Moment dazwischen treten, und zwar eher nach grösseren als nach kleineren Dosen, welches augenscheinlich die Steigerung der Wärmeproduction hemmt, während es die der Wärmeabgabe ungestört lässt. Dann kommt es unvorhergesehen zu einer erheblichen Erniedrigung der Körpertemperatur, was natürlich auch auf eine Störung der Wärmeregulirung schliessen lässt. Dieses dritte Moment kann also nur in einer Verringerung der Wärmeproduction gesehen werden. Das ist gerade der räthselhafte Punkt, von dem aus sich die von klinischer Seite beobachtete scheinbare Regellosigkeit der Temperaturverhältnisse bei der Strychninvergiftung erklärt.

Ich will die bezüglichen Zahlen aus jenen Versuchen noch einmal hersetzen:

Kaninchen, 2360 g. Normalwerth für CO_2 in der Stunde gefunden = 1,0185.

Strychnin	Werth für CO_2	Temperaturänderung in der 1. Stunde
mg 1 1/4	1,6503	38,9 : 39,2
„ 1 1/2	0,8836 !	39,5 : 38,1 !
„ 1 1/2	1,5764	39,0 : 39,1
„ 1 1/2	1,3288	39,2 : 39,3

Alle diese Versuche sind an demselben Thier im Laufe weniger Tage und unter genau gleichen Versuchsbedingungen angestellt worden. Uebrigens habe ich bereits bei einem Theil der Pikrotoxinversuche etwas ganz Aehnliches beobachtet, und in meinem Strychninversuch 11 (auf S. 178) tritt an einem zweiten Ver-

suchsthiere genau das Gleiche hervor. Um versteckte Versuchsfehler kann es sich dabei unmöglich handeln, dazu ist die Erniedrigung des Kohlensäurewerthes zu beträchtlich und die Coincidenz mit dem Temperaturabfall zu beweiskräftig.

Noch viel einleuchtender und auffälliger erscheinen die Resultate, wenn man die obigen relativen Werthe in absolute Calorienwerthe umrechnet und unter Berücksichtigung der Temperaturänderung zugleich die Wärmemengen berechnet, welche in der gleichen Stunde abgegeben worden sind. Nehmen wir nach unseren obigen Mittelwerthen an, dass das normale Thier pro kg und Stunde etwa 2200 Calorien abgiebt, so betrüge die Wärmeproduction und -abgabe für das ganze Thier pro Stunde 5192 Calorien, und setzen wir die specifische Wärmecapacität zu 0,83, so berechnen sich aus den obigen Werthen die folgenden Zahlen:

Norm. Thier,		Product. 5192 Cal.		Abgabe 5192 Cal.	
Strychn.	1 1/4 mg	⸗ 8411	⸗ = 62 Proc. plus,	⸗ 7824	⸗ = 50 Proc. plus
⸗	1 1/2 ⸗	⸗ 4515	⸗ = 13 ⸗ minus,	⸗ 7258	⸗ = 40 ⸗ ⸗
⸗	1 1/2 ⸗	⸗ 8147	⸗ = 55 ⸗ plus,	⸗ 7951	⸗ = 52 ⸗ ⸗
⸗	1 1/2 ⸗	⸗ 6822	⸗ = 31,4 ⸗ ⸗	⸗ 6626	⸗ = 28 ⸗ ⸗

Es sind dies wohlgemerkt alles Fälle, in denen während der Versuchsstunde heftige, aber nicht tödtliche Krämpfe eintraten; sonst würden die Steigerungen nicht 50 Proc. und mehr betragen.

Aber gänzlich räthselhaft bleibt es, warum das eine Moment der Wirkung nur so gelegentlich und selten in Erscheinung tritt, und es wäre vorläufig völlig müssig, nach Erklärungsversuchen zu fahnden. Man braucht dabei übrigens nicht nothwendig an eine Erregung besonderer Hemmungscentren für die Wärmeproduction zu denken, deren Existenz noch unsicher und unbewiesen ist. Es könnte sich wohl auch um eine Beeinträchtigung der Oxydationsprocesse in Folge einer geänderten Blutvertheilung oder einer veränderten Blutbeschaffenheit handeln, aber warum sich eine solche dann nicht immer geltend macht, bleibt doch völlig räthselhaft.

Die combinirten Versuche mit Krampfgiften und Narkose habe ich zu wiederholen nicht für nöthig gehalten, da ich mich oft genug davon überzeugen konnte, dass man auf diese Weise die tiefsten Temperatursenkungen beim lebenden Thiere erzielen kann. Gelang es doch Mayer und mir durch die Combination von Santonin und Amylenhydrat beim Kaninchen Abnahmen der Temperatur um mehr als 13° C. zu beobachten! Bei dieser Combination wird jedenfalls die Wirkung des Krampfgiftes, aus der sich die Steigerung der Wärmeproduction ergiebt, aufgehoben, während die Steigerung der

Wärmeabgabe unangetastet bleibt. Daher addiren sich nun die letztere Wirkung des Krampfgiftes mit der Verringerung der Wärmeproduction und der Störung der Wärmeregulirung durch die Narkose, und man erhält viel bedeutendere Abnahmen der Körperwärme als durch jedes der beiden Mittel für sich allein. Das lebende Thier kann wirklich fast bis zur Leichenkälte gelangen.

Ist aber die Steigerung der Wärmeabgabe durch das Krampfgift keine primäre selbstständige Wirkung, sondern erst Folge von Vorgängen in den motorischen Centren — die an sich wieder zur gesteigerten Wärmeproduction in den Muskeln führen — so läge der zwingende Schluss vor, dass die Narkose gewisse Einwirkungen des Krampfgiftes auf die motorischen Centren nicht aufhebt. Die Lähmung der letzteren hätte zwar zur Folge, dass sie keine Krämpfe und auch keine gesteigerte Wärmeproduction in den Muskeln mehr auslösen können, aber nicht zur Folge, dass sie nun auch auf vasomotorische Centren keinen Einfluss mehr üben könnten. Diesen intracentralen Einfluss übten sie dann doch aus, und die Wärmeabgabe wird trotz Narkose durch das Krampfgift gesteigert. Es blieben also auch die Centren für die Vasodilatatoren der Haut bei der Narkose ungelähmt.

So frühzeitig auch die Steigerung der Wärmeabgabe durch das Krampfgift eintritt, so ist es, wie ich oben schon darzulegen suchte, doch schwierig, sich diese Wirkung als eine ganz primäre und unabhängige zu denken. Es liegt natürlich nahe, anzunehmen, dass der Körper seine Pforten für die Wärmeabgabe öffnet, weil er von innen stärker geheizt wird, was ja beides, wie ich gezeigt habe, schon vor allen Krämpfen zu Stande kommt. Aber warum öffnet er die Pforten dann auch in der Narkose, wo er nicht stärker, sondern schwächer geheizt wird? Dass die primäre Wirkung des Krampfgiftes auf Wärmeabgabe wie -production von den Centren ausgeht und nicht etwa eine periphere ist, muss doch als höchst wahrscheinlich bezeichnet werden.

Die temperaturerniedrigende Wirkung des Krampfgiftes auf eine lähmende zurückzuführen, ist kaum angängig. Das wäre höchstens dann der Fall, wenn nach heftigen Krämpfen ein Stadium der Erschlaffung eintritt, in dem dann auch die Temperatur erheblich erniedrigt wird. Aber eine solche Wirkung ist mit der primär-temperaturerniedrigenden der Krampfgifte, die am ausgesprochensten beim Santonin vorhanden ist, gewiss nicht zu identificiren.

Die Wirkungen, die das Strychnin auf den Wärmehaushalt beim Kaninchen ausübt, lassen sich demnach in Kürze zusammenfassen wie folgt:

1) Das Gift erzeugt von vorneherein in allen Fällen eine Steigerung der Wärmeabgabe und meistens auch zugleich eine Erhöhung der Wärmeproduction, und zwar treten beide Wirkungen bereits nach Dosen ein, die noch lange nicht hinreichen, um Krämpfe, ja auch nur eine erkennbare Unruhe des Thieres zu veranlassen, sind also von den Krämpfen zunächst unabhängig. Die Werthe, um die beide Momente gesteigert werden, können sich entweder die Wage halten — das Thier regulirt prompt, aber mit erhöhten absoluten Mengen — oder der eine den andern ein wenig übertreffen. Die absolute Temperatur bleibt also entweder unverändert oder ändert sich meist nur um einige Zehntel, und zwar letzteres häufiger nach oben als nach unten.

Bei Dosen, welche Krämpfe erzeugen, pflegt die Steigerung beider Werthe bedeutender zu sein, aber ihr Verhältniss zu einander und daher der Effect für die absolute Temperatur kann annähernd gleich bleiben. Das Thier regulirt also dann immer noch annähernd normal, aber mit wesentlich erhöhten absoluten Mengen. Unter Umständen ist bisweilen — aber keineswegs constant — die Steigerung der Wärmeabgabe etwas erheblicher als die der Wärmeproduction, und die Temperatur geht um ein Geringes unter die Norm herab. Es kann aber auch die Production ein wenig überwiegen und die Temperatur um ein Geringes steigen.

2) Gänzlich unvorhergesehen, unregelmässig und plötzlich kann aber ein drittes Moment dazwischentreten, und zwar eher nach grösseren als nach kleineren Dosen, welches die Steigerung der Wärmeproduction hemmt, während es die der Wärmeabgabe unangetastet lässt. Dann kommen unerwartete erhebliche Temperaturabnahmen vor, wobei nun auch eine Störung der Regulirung mit im Spiele sein muss. Dieses dritte, nur gelegentlich zu beobachtende Moment besteht also in einer Verminderung der Wärmeproduction, deren Ursachen sich noch nicht sicher angeben lassen, wenngleich die Annahme nahe liegt, dass es sich auch hierbei um eine vom Centralnervensystem ausgehende Wirkung handelt.

3) Die Thatsache, dass die Combination von Krampfgift und Narkose stärkere Temperatursenkungen veranlasst als jedes der beiden Mittel für sich allein, kann nur so gedeutet werden, dass von den beiden Wirkungen des Krampfgiftes, die die Wärmeabgabe

und die Wärmeproduction steigern, die letztere Wirkung durch die Narkose aufgehoben wird, die erstere aber nicht. Es addiren sich dann gleichsam die Einflüsse der gesteigerten Wärmeabgabe durch das Krampfgift und der verminderten Wärmeproduction durch die Narkose, und die Regulirung muss sehr beeinträchtigt sein. Hiermit ist freilich schwer zu vereinigen die Auffassung, dass das Krampfgift die Wärmeabgabe nur secundär steigere, in Folge der erhöhten Wärmeproduction und durch das Bestreben des Körpers zu reguliren. Es kann natürlich auch das unter 2. bezeichnete dritte Moment hinzutreten, was die Verhältnisse noch complicirter macht.

4) Es ist kein Grund vorhanden, die primär-temperaturerniedrigende Wirkung des Krampfgiftes, die übrigens beim Strychnin im Ganzen weniger als bei anderen Krampfgiften hervortritt, auf eine lähmende Wirkung des letzteren zurückzuführen.

Somit wäre ich mit meinen Bemühungen, jene interessante und scheinbar paradoxe Wirkung der Krampfgifte zu deuten, so weit gekommen als für jetzt zu kommen möglich war. Manche ungelöste Fragen bleiben dabei freilich noch übrig. Meine ursprüngliche Voraussetzung, dass eine Verringerung der Wärmebildung als Hauptmoment im Spiele sei, hat sich nicht bestätigt. Ich hatte der Thatsache, dass die Innervation der Hautgefässe nach eigenen Gesetzen erfolgt, zu wenig Rechnung getragen und bin in der Hinsicht eines Besseren belehrt worden. Allein ganz unzutreffend war meine anfängliche Voraussetzung doch nicht, und es hat sich auch hier gezeigt, dass die Verhältnisse complicirter liegen, als man von vornherein anzunehmen geneigt ist. Ein sicherer Beweis für die Existenz besonderer nervöser Centralpunkte, von denen aus die sämmtlichen Vorgänge der Wärmebildung im Körper direct geleitet werden, hat sich nicht finden lassen, aber viel weniger noch ein Gegenbeweis, und es steht zu hoffen, dass eine nicht zu ferne Zukunft die Entscheidung über diese physiologisch so bedeutsame Frage liefern wird.

Nachtrag.

Durch das Centralblatt für Physiologie bin ich nachträglich noch auf eine Untersuchung aufmerksam geworden, durch welche Carrara[1]) im Anschluss an frühere Beobachtungen von Czyhlarz und Donath[2]) den Nachweis zu führen sucht, dass das Strychnin in

1) Carrara, Centralbl. f. Physiol. 1902. Bd. XVI. S. 426.

2) Czyhlarz und Donath, Ebenda. 1900. Bd. XIV. S. 160. — Centralbl. f. innere Medicin. 1900. Nr. 13.

Berührung mit lebendem Gewebe, namentlich bei längerem Contact mit Muskelgewebe, eine intramolekulare Oxydation erleiden kann, die auf seine Wirksamkeit nicht ohne Einfluss zu bleiben braucht. Räthselhaft bleibt freilich, warum das nicht in allen Fällen und bei allen Thieren in Frage kommt, aber es ist doch keineswegs undenkbar, dass die auffallenden quantitativen Differenzen in der Strychninwirkung, die selbst bei dem gleichen Individuum zu verschiedenen Zeiten hervortreten können, mit einer derartigen theilweisen chemischen Veränderung des Giftes in Zusammenhang stehen. Ich habe oben bereits an einer Stelle darauf hingewiesen, dass auch betreffs der Frage nach der Sicherheit des Strychninnachweises in Leichentheilen u. s. w. ganz auffallende Widersprüche zu Tage getreten sind. Während Autoritäten auf dem Gebiete, wie Dragendorff u. A., stets betonten, dass das Strychnin das widerstandsfähigste unter den hochgiftigen Alkaloiden und noch nach geraumer Zeit in Leichen u. s. w. sicher nachweisbar sei, haben nicht minder erfahrene Forscher wiederholt vergeblich darnach gesucht, und zwar in Fällen, wo die Strychninvergiftung durch Geständniss ausser Zweifel gesetzt und erst relativ kurze Zeit nach dem Tode verflossen war. Also Widersprüche finden sich auch hier, wie in Betreff der Wirkungsintensität bei Lebzeiten, und es scheint fast, als ob diese letzteren Differenzen bei Pflanzenfressern relativ am bedeutendsten sind.

Halle, im Februar 1903.

XI.

Aus dem Laboratorium der medicin. Klinik zu Bonn (Director Geheimrath Prof. Dr. Schultze).

Die Beziehungen des Nervus vagus zu Erkrankungen von Herz und Lungen, speciell bei experimenteller chronischer Nikotinvergiftung.

Von

Privatdocent Dr. **Josef Esser**,
Assistenzarzt der Klinik.

I.

Bei der toxischen Wirkung des Tabaks und seines Rauches spielt nach den chemischen Analysen und physiologischen Experimenten verschiedener Forscher (Heubel [1][1]), Kissling [2], Vas [3]) die Hauptrolle das Nikotin, das zuerst im Jahre 1823 von Posselt und Reimann (4) aus Tabaksblättern rein dargestellt, später von anderen in einer Menge von etwa 0,5—2 Proc. in feinem Havannatabak und gar bis 8 Proc. in den ordinären Tabaksorten nachgewiesen wurde (Kobert [5]).

Unter den anderen, speciell im Tabakrauch enthaltenen Produkten kommt vielleicht dem Kohlenoxyd Bedeutung für eine Vergiftung zu (Fokker [6], Loebisch [7], Jakoby [8]), doch wahrscheinlich höchstens bei chronischer Einwirkung von Tabakrauch. Binz (9) stellte nämlich erst jüngst im Verein mit Wahl (10) fest, dass das im Tabakrauch hochgradig verdünnte Gas, während etwa 4 Stunden eingeathmet, wohl im Blut nachweisbar war, aber keine üblen Folgezustände, geschweige denn eine gefährliche Vergiftung zu Stande brachte. Inwieweit die noch weiterhin im Tabakrauch gefundenen Pyridinbasen (Pyridin, Collidin, Picolin, Lutidin), ferner Nikotianin (Tabakkampfer), Blausäure, Schwefelwasserstoff und Sumpfgas in toxischer Hinsicht beim Tabakgenuss in Frage kommen,

1) Diese Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichniss am Schlusse dieser Arbeit.

ist noch nicht sicher gestellt. Der vielfach geltenden Ansicht, dass ihre Menge zu einer erheblichen Schädigung zu gering sei, widerspricht in neuester Zeit speciell in Bezug auf die Pyridinbasen Habermann (11), der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse kommt, dass eine weit erheblichere Menge, als bisher angenommen wurde, von den im Tabakrauch enthaltenen Stickstoffbasen aus Pyridinbasen bestehe und nicht auf Nikotin und seine Zersetzungsprodukte zurückzuführen sei.

Doch, wie dem auch sei, jedenfalls ergeben einerseits mit Tabak resp. Tabakrauch, andererseits mit Nikotin an Thieren angestellte Experimente (Vas [3]) im Wesentlichen die gleichen Vergiftungserscheinungen, sodass wir wohl mit Recht dem Nikotin, wenn auch vielleicht nicht die, so doch wenigstens eine Hauptrolle bei der Tabakvergiftung zusprechen müssen.

Ungleich wichtiger als die acute ist für die menschliche Pathologie die chronische Nikotinvergiftung.

Aber soweit uns auch experimentelle Studien in der Analyse der charakteristischen Erscheinungen ersterer gebracht haben, ebenso dürftig sind unsere bisherigen Kenntnisse in Betreff letzterer. Es liegt dies zum Theil wohl daran, dass reine Fälle von chronischem Tabakmissbrauch beim Menschen nur selten zur Beobachtung kommen, da meist andere Schädlichkeiten, vor Allem der Alkohol, mit dem Tabak konkurriren.

Immerhin ist die Literatur nicht arm an Schilderungen von Krankheitserscheinungen, die auf eine chronische Tabakvergiftung zurückgeführt werden. So finden wir bei v. Boeck (12), Dornblüth (13), Fräntzel (14), Favarger (15), Rochs (16), Jankau (17), Jakoby (8), v. Jaksch (18), Hoffmann (19), Lohde (20) u. a. genügende casuistische Aufzeichnungen, aus denen hervorgeht, dass übermässiger Tabakgenuss einmal Störungen in der Function des Magendarmcanals, ferner mancherlei nervöse Reiz- und Lähmungserscheinungen im Gefolge haben kann, dass aber eine vorzugsweise grosse Empfindlichkeit gegen den Tabak das Herz zu zeigen scheint. Inwieweit Erscheinungen von Athemnoth, Beklemmung, Erstickungsgefühl als Störungen von Seiten der Respirationsorgane oder auch wieder des Herzens aufzufassen sind, ist bisher nicht klargestellt. Jedenfalls treten vor Allem „Innervationsstörungen von Seiten des Herzens in die Erscheinung, und sind besonders Arythmie und anfallsweise auftretende Tachykardien ein ungemein häufiges, markantes, ja das erste manifeste Symptom dieser chronischen Toxikose“ (v. Jaksch). Hierzu gesellen sich eine Reihe

subjectiver Beschwerden seitens des Herzens: Herzklopfen, schmerzhafte Empfindungen in der Herzgegend, Brustbeklemmung und selten sogar typische Anfälle von Angina pectoris. Bei völliger Tabakabstinenz können diese Erscheinungen schwinden, doch bleibt auf Grund der Beobachtungen Fräntzel's in manchen Fällen trotzdem eine mässige Pulsbeschleunigung mit mehr oder weniger ausgesprochener Irregularität bestehen. Da Sectionsbefunde von solchen Menschen bisher nicht vorliegen, steht eine sichere Erklärung aus. Fräntzel neigt zu der Ansicht, dass hier durch den Tabak Veränderungen in den musculomotorischen und den Hemmungscentren des Herzens hervorgerufen sind. Auch hält es Jakoby für sicher, dass sich schliesslich permanente Störungen in der Herzinnervation einstellen können.

Dass wirkliche Herzmuskelveränderungen die Folge einer chronischen Tabakvergiftung sein könnten, wird von den Meisten geleugnet oder mindestens sehr skeptisch aufgenommen.

Es fehlen eben irgendwie gesicherte Angaben über organische Veränderungen bei chronischer Tabakvergiftung bisher in der menschlichen Pathologie; man beruhigt sich daher meist mit der Annahme rein functioneller Störungen im nervösen Herzmechanismus.

Hier müssen Thierversuche ergänzend eintreten, die allerdings bis jetzt, soweit mir bekannt ist, merkwürdiger Weise bezüglich des anatomischen Verhaltens des Herzmuskels und seiner Nerven bei chronischer Vergiftung mit Nikotin, einem Hauptgifte im Tabak, völlig fehlen.

Das einzige, was ich über experimentelle chronische Nikotinvergiftung in der Literatur finden konnte, ist eine Arbeit von Frau Dr. Walicka (21) — das Original war mir leider nicht zugänglich —. 3 Hunden und 5 Kaninchen wurde 5 Monate lang Nikotin gegeben, und es liess sich nachweisen, dass die chronische Vergiftung beim Thiere übereinstimmende Resultate mit der chronischen professionellen Nikotinvergiftung liefere. Von irgend einer anatomischen Untersuchung ist in dem Referat keine Rede.

Dann liegen noch experimentelle Untersuchungen über chronische Nikotinvergiftung beim Kaninchen von Vas (3) vor. Diese beziehen sich auf das Blut (er fand Abnahme des Hämoglobingehalts und der rothen Blutkörperchen bei Zunahme der weissen, ferner Abnahme der Blutalkalescenz) und auf das Centralnervensystem (hier fand sich ein Homogenwerden der Chromatinstructur in den Ganglienzellen). Ausserdem konnte Vas bei seinen Thieren eine erheblichere Gewichtsabnahme während der Versuchsdauer constatiren.

Bei diesem offenbaren Mangel erschienen weitere Versuche durchaus wünschenswerth, wobei besonders auch dem anatomischen Verhalten des Herzens Beachtung zu schenken war.

Im Folgenden schildere ich kurz die Resultate einer solchen Versuchsreihe, zu der ich 5 Hunde und 4 Kaninchen verwandte. Nach dem Vorgange von Vas erhielten sie Nikotinum tartaricum in einer frisch dargestellten, wässrigen, mit Na_2CO_3 vollständig neutralisirten Lösung. Alle Hunde und 2 Kaninchen bekamen dieselbe subcutan injicirt, einmal, weil bei dem manchmal erfolgenden Erbrechen eine uncontrolirbare Menge von Nikotin verloren ging, dann aber auch, um eine directe Schädigung des Magendarmtractus zu vermeiden. 2 Kaninchen bekamen zum Vergleich die Lösung per os.

100 Theile des von E. Merck in Darmstadt bezogenen Nicotinum tartaricum entsprechen nach Merck's Angabe 32,53 Theilen reinem Nikotin.

A. Verhalten der Thiere während der Darreichung von Nikotin.

I. Ein 8 kg schwerer, gut genährter, weiblicher, etwa 3 Jahre alter Spitz, ein lebhaftes Thier, erhielt zum ersten Male subcutan 0,01 g Nicotinum tataricum in oben angegebener Lösung am 14. Januar 1901. Grosse Unruhe, Puls- und Athembeschleunigung (von 110 auf 230, resp. von 24 auf 80), Verengerung der Pupillen, vermehrter Speichelfluss, Erbrechen, Harn- und Stuhlentleerung waren die directe Folge. 8 Tage lang wurde täglich dieselbe Dosis gegeben, in den letzten Tagen nur noch gefolgt von schnell vorübergehender Puls- und Athembeschleunigung und Pupillenverengerung. Auch eine Steigerung der Dosis auf 0,015 und nach weiteren 8 Tagen auf 0,02 bewirkte keine stärkeren Erscheinungen. Von 8 zu 8 Tagen wurde jetzt um 0,005 gestiegen, bis das Thier am 11. März auf 0,05 angekommen war. Es hatte sich also eine Gewöhnung an das Gift ausgebildet, sodass sich bei dem Hunde ausser der Reaction mit Puls- und Athembeschleunigung nur noch selten Erbrechen einstellte. Am 25. März wurde die Dosis verdoppelt, sodass er also 0,1 injicirt bekam. Die Folge waren wieder starke acute Vergiftungserscheinungen, die sich sogar bis zu tonisch-klinischen Krämpfen steigerten. Da diese sich auch an den folgenden Tagen immer nach der Injection wiederholten, wurde mit der Dosis auf 0,075 zurückgegangen, nach weiteren 14 Tagen aber wieder auf 0,1 gestiegen und diese Menge nun abwechselnd mit 0,075 bis Mitte Juni injicirt. Manchmal traten dann noch ausser der Puls- und Athembeschleunigung, welch letztere aber entschieden nicht mehr so hohe Grade wie Anfangs erreichte und häufig von Verlangsamung gefolgt war (einmal bis 8 Athemzüge pro Minute), heftiges Erbrechen und leichte Krämpfe auf, doch wohl fast ebenso häufig nach 0,075 wie nach 0,1. Konnte man aber bis dahin dem munteren Thiere schon etwa eine Stunde nach der Injection, die offenbar Schmerzen ver-

ursachte, äusserlich nichts mehr anmerken, so wurde es jetzt im Allgemeinen auffallend ruhig und liess sich ohne Sträuben und nachherige Schmerzäusserungen die Einspritzungen machen. Selbst an eine Steigerung der Dosis auf 0,15 von Mitte Juni ab schien der Hund sich bald zu gewöhnen. Immer eclatanter trat aber jetzt eine dauernde, auch nach 8 Tage langem Aussetzen der Injectionen bestehen bleibende Beschleunigung und Unregelmässigkeit des Pulses in die Erscheinung. Die Pulsanzahl schwankte um 150 und stieg bis 220, wenn das Thier nur einige Male hin- und hergejagt worden war. Auch die Athemthätigkeit wurde unregelmässig, sodass oft mehrere normale Athemzüge von einigen tiefen, seufzenden abgelöst wurden. Von Mitte Juli ab trat bei dem Hunde wieder eine grössere Empfindlichkeit gegenüber Einspritzungen zu Tage, sodass bis auf 0,075 zurückgegangen werden musste, um stärkere acute Vergiftungserscheinungen zu vermeiden. Im August (am 10.) warf das Thier dann 2 kräftige Junge, die aber schon nach 3 Tagen todt gefunden wurden. Die Einspritzungen wurden 8 Tage sistirt, dann wieder 0,1 als Anfangsdosis gegeben, worauf sich stärkere Erscheinungen einstellten. Nach einigen Tagen vertrug es die Menge wieder, erhielt dann 0,15 von Mitte September und 0,2 von Mitte October bis zu seinem Tode am 25. November, der durch einen Schlag gegen den Schädel herbeigeführt wurde. Bei den letzteren Dosen gesellte sich noch Irregularität der Herzaction zu der Beschleunigung. Auf verschieden viele frequente Pulse folgten einige in längeren Pausen. Dazu war das Thier in Bezug auf sein allgemeines Verhalten immer stumpfsinniger geworden. Die Fresslust schien nicht zu leiden; das Körpergewicht betrug vor dem Tode 8,4 kg.

Bei der Schilderung der weiteren Versuchsprotokolle kann ich mich kürzer fassen.

II. Ein 9,3 kg schwerer, ausgewachsener, kräftiger, männlicher Doggenbastard erhielt die 1. Injection von 0,01 ebenfalls am 14. Januar 1901. Vorher schwankte die Pulsfrequenz um 130 pro Minute, die Athemfrequenz betrug etwa 30.

Gleiche Steigerung der Dosis wie bei Hund I hatte eine geringere Reaction und schnellere Gewöhnung im Gefolge. Daher wurde schon von Mitte März 0,1, von Mitte April 0,15 und von Anfang Mai 0,2 gegeben bis zu dem am 13. Mai absichtlich nach Injection von 0,6 Nicotin. tartar. herbeigeführten Tode durch Athemlähmung. Auf die letzten Dosen von 0,2 traten fast immer mehr oder weniger starke Vergiftungserscheinungen auf.

Schon von Ende April ab wurde bei diesem Hunde manchmal eine Irregularität der Herz- und Athemthätigkeit beobachtet, besonders nach geringen Körperanstrengungen desselben. Ebenso wie bei Hund I folgten einer Reihe abnorm frequenter Pulse einige in grösseren Pausen, folgten einigen scheinbar normalen Athemzügen mehrere besonders vertiefte. Die Pulsfrequenz betrug durchschnittlich 140 pro Minute. Die auf die einzelnen Injectionen eintretende Athembeschleunigung war im Verlaufe der Versuche immer mehr von kurzer Dauer und weniger hochgradig, oft kam hinterher eine bedeutende Athemverlangsamung (z. B. von 50 auf 10

Athemzüge). Schliesslich fiel auch bei diesem Thiere einige Zeit vor seinem Tode ein auffallend stumpfsinniges Wesen auf. Das Körpergewicht betrug vor dem Tode 9,7 kg.

III. Ein 6,2 kg schwerer, noch nicht ausgewachsener, kräftiger, männlicher Bastard erhielt die erste Injection von 0,01 Nicotin. tartar. am 6. Mai 1901.

Die Pulsanzahl betrug vorher 116, die Athemfrequenz 32. Schon auf die erste Einspritzung stellten sich starke Vergiftungserscheinungen ein, die sich bis zu vorübergehendem Athemstillstand steigerten. 0,01 wurde trotzdem täglich weiter gegeben, dann von Anfang Juni 0,015, nach 8 Tagen 0,02, nach weiteren 8 Tagen 0,025 u. s. w., steigend bis 0,05.

Fast jedesmal zeigten sich bei Steigerung der Dosis und anfänglich auch sonst manchmal im Anschluss an eine Injection erhebliche Störungen in der Athmungs- und Herzthätigkeit und in der Magendarmfunction, hier und da auch allgemeine Krämpfe. Das noch nicht erwachsene Thier vertrug also offenbar das Nikotin schlechter als Hund I und II. Schliesslich gewöhnte es sich aber doch so an das Gift, dass selbst bei dem Uebergang von 0,05 auf 0,075 am 29. Juli 1901 keine stärkere Reaction eintrat. Vom 5. August ab erhielt es dann 0,1 und vom 2. September bis zu seinem Tode am 12. October 0,15. Der Hund wurde durch Genickschlag getödtet.

Die klinischen Erscheinungen waren abgesehen von der Anfangs stärkeren Reaction auf die einzelnen Einspritzungen im Wesentlichen gleich denen bei den Hunden I und II. Dauernde Störungen der Herz- und Athemthätigkeit kamen von etwa Anfang September zur Beobachtung. Manchmal betrug die Pulsanzahl 160—180 selbst kurz vor der Einspritzung, um durch dieselbe noch eine weitere Steigerung über 200 zu erfahren. Dabei zeigte sich eine allmählich deutlicher werdende Arythmie und oft Unregelmässigkeiten oben beschriebener Art in der Athmung. Das Körpergewicht stieg bis auf 10,5 kg. Auch dieses Thier war zuletzt weniger lebhaft als Anfangs.

IV. Eine 17 kg schwere, kräftige, weibliche deutsche Dogge erhielt am 6. Mai 1901 die erste Einspritzung von 0,03 Nicotinum tartaricum. Die Reaction darauf war fast gleich der bei Hund I auf 0,01. Es wurde diese Dosis 8 Tage lang fortgegeben, dann auf 0,04 und nach weiteren 8 Tagen auf 0,05 gesteigert. Von Anfang Juni ab erhielt das Thier gleich 0,1 täglich und von Anfang bis Ende Juli 0,2. Die acuten Erscheinungen waren im Allgemeinen trotz der rapiden Steigerung der injicirten Mengen gering und bestanden hauptsächlich in den schon mehrfach geschilderten Störungen der Herz- und Athmungsthätigkeit, zu denen selten Erbrechen, aber nie Krämpfe hinzukamen. Gegen Ende Juli beobachtete man aber auch bei diesem Thiere häufiger eine auch noch $^1/_2$ Tag nach den Injectionen und auch kurz vor einer neuen bestehende Steigerung der Pulsfrequenz bis 180 (gegen 140 vor den Versuchen), ferner Unregelmässigkeiten in der Herz- und Athemthätigkeit wie bei den früheren Fällen.

Die Einspritzungen wurden nun sistirt. Im October bekam das Thier 6 kräftige Junge, die alle am Leben blieben.

Anfangs December, nachdem die Pulsfrequenz lange wieder zur Norm zurückgekehrt und Arythmie und Athemstörungen geschwunden waren, wurde nochmals mit Einspritzungen begonnen, und zwar sofort mit 0,075 Nicotin. tartar., worauf erhebliche Puls- und Athembeschleunigung, starkes Erbrechen, hochgradige Pupillenveränderung und Andeutungen von Krämpfen auftraten. Obgleich sich in den nächsten Tagen ähnliche Erscheinungen mehrmals wiederholten, wurde die Dosis beibehalten. Anfang Januar bekam das Thier aber 0,1 und nach 14 Tagen 0,2, bis schliesslich von Mitte Februar bis Mitte März 0,3 verabreicht wurden. Die früheren Störungen der Herz- und Athemthätigkeit hatten sich wieder dauernd eingestellt.

Von jetzt ab wurden die Einspritzungen wieder ausgesetzt, und nach etwa 2 Monaten waren alle Störungen geschwunden.

Das Körpergewicht betrug am Ende der zweiten Versuchsreihe 18,4 kg.

V. Ein 5 $^1/_2$ kg schweres, kräftiges, männliches Junges von Hund IV erhielt die erste Injection von 0,01 am 26. März 1902. Pulsfrequenz vorher 120, Athemfrequenz 24.

Je 8 Tage später erhielt das Thier 0,02 resp. 0,025 und schliesslich 0,05 bis zum Anfang Mai. Von da ab wurde bis zum 9. Mai 0,075 gegeben. Fast auf jede Injection erfolgte ausser Puls- und Athembeschleunigung Erbrechen, Stuhl- und Harnabgang, manchmal auch Krämpfe. Nur wenig schien das Thier sich an das Gift zu gewöhnen.

Am 9. Mai wurde der Hund linksseitig vagotomirt ohne folgende Störung in der Herz- und Athemthätigkeit. Nach einer folgenden Tages gemachten Einspritzung von 0,075 trat ausser einer Pulsbeschleunigung bis 260 erst eine kurz dauernde Vermehrung (bis 60), dann eine etwa 5 Minuten lang anhaltende Verminderung der Athemfrequenz bis 8 und 10 in der Minute auf. Die Einspritzungen wurden noch 14 Tage fortgesetzt und dann sistirt. Der Puls betrug meist, auch nach Abklingen der acuten Erscheinungen, um 150 in der Minute, war dabei aber besonders nach mässigen Körperbewegungen stark irregulär. Auch war die Athmung wie bei den anderen Hunden unregelmässig. Nach etwa einem Monat schwanden die genannten Störungen völlig, und dem Thiere war äusserlich nichts mehr anzumerken. Es wurde am 17. Juli durch einen Schlag gegen den Schädel getödtet.

Sein Körpergewicht war bis zur Vagotomie auf 6,8, bis zum Tode auf 7,3 kg gestiegen.

Gehen wir hiernach zu den Versuchen an Kaninchen über, die ich mehr zusammenfassend schildern möchte.

Zwei Kaninchen A und B erhielten 4 Monate lang Nicotinum tartaricum in der oben angegebenen Lösung, und zwar bekamen A und B die Lösung per os, C und D per injectionem.

Begonnen wurde bei A und B am 26. März 1901 mit einer Anfangsdosis von 0,005 pro die. Die erste acute Wirkung bestand, bei beiden fast gleichzeitig auftretend und in gleicher Stärke, in Puls- und Athembeschleunigung, Stuhl- und Urinentleerung und Pupillenverengerung. Nach einigen Tagen, als schon eine sichtliche Gewöhnung eingetreten

war, ging auf die kleinen Dosen deutlicher als beim Hunde der Pulsbeschleunigung eine kurz dauernde Verlangsamung voraus. Nach 8 Tagen wurde auf 0,01, dann von 8 zu 8 Tagen auf 0,02 u. s. w. bis zu 0,05 gestiegen. Jeder Steigerung folgten für einige Tage auf die Einspritzungen tonisch-klonische Krämpfe und dann oft ein eigenthümliches Zittern in der Gesichts- und Körpermusculatur, welch letzteres übrigens hier und da auch bei den Hunden beobachtet wurde. Von 0,05 wurde die Dosis nach 14 Tagen auf 0,1 und schliesslich wieder nach 14 Tagen auf 0,15 erhöht, jedesmal gefolgt von stärkeren Krämpfen. Letztere Dosis wurde nun beiden Thieren noch 2 Monate weiter gegeben, bis sie durch Nackenschlag am 29. Juli 1901 getödtet wurden.

Was das Verhalten der Herzthätigkeit zwischen den Injectionen anging, so kann ich darüber nichts Sicheres aussagen, da die ängstlichen Thiere schon, wenn sie angefasst werden, eine Beschleunigung ihres ohnehin schon schnellen Pulses bekommen. Dasselbe gilt von der Athmung. Sicher liess sich nur eine Steigerung der Puls- und Athemfrequenz nach den einzelnen Injectionen nachweisen, und zwar eine beträchtlichere, als wenn statt der Nikotinlösung physiologische Kochsalzlösung injicirt wurde. Im letzten Monat trat dann allerdings eine deutliche Irregularität des Pulses in die Erscheinung.

Das Körpergewicht bei Kaninchen A war von 2200 g bis auf 1750 heruntergegangen, bei Kaninchen B von 1980 bis auf 1560.

Kaninchen C und D erhielten das Nicotinum tartaricum, wie gesagt, per injectionem, und zwar am 15. April 1901 die Anfangsdosis von 0,005 und dann in derselben Weise gesteigert wie A und B. Die directen Folgeerscheinungen waren ganz ähnliche.

Nach 2 Monaten wurden die Versuche abgebrochen und die Thiere durch Nackenschlag getödtet.

Das Körpergewicht bei Kaninchen C betrug zu Beginn 1880 g und am Ende 1850 g, bei Kaninchen D 1340 g, resp. 1420 g.

Eine Irregularität der Herzthätigkeit wurde bei diesen Thieren nicht nachgewiesen.

Ueberblicken wir nun kurz das Ergebniss der klinischen Beobachtung der Versuchsthiere, bevor wir uns der Schilderung der anatomischen Befunde zuwenden, so steht im Mittelpunkt der Erscheinungen nach chronischer Nikotinvergiftung die Störung der Herzthätigkeit. Daneben beobachten wir eine abnorme Athemthätigkeit und eine gewisse Stupidität bei den Thieren.

Wie Hund IV und V zeigen, können diese Störungen nach Aussetzen des Giftes vollkommen zurückgehen; bei Hund V speciell traten sie nach einseitiger Vagusdurchscheidung stärker auf.

Bei allen Thieren stellte sich in individuell verschieden langer Zeit eine Gewöhnung an das Gift ein, langsamer bei den noch nicht erwachsenen Thieren, die dasselbe überhaupt schlechter vertrugen.

Was schliesslich die Gewichtsverhältnisse der Thiere angeht, so konnte nur bei den beiden Kaninchen, die das Gift per os er-

hielten, eine deutliche Gewichtsabnahme constatirt werden. Die anderen Thiere blieben auf ihrem Gewicht stehen, resp. nahmen sogar während der Versuchsdauer zu. Es liegt daher nahe, für die Gewichtsabnahme der beiden Kaninchen die, wie wir gleich sehen werden, auch nachweisbaren, directen Magenschädigungen mit ihren Folgen verantwortlich zu machen.

B. Anatomische Befunde.

Die sofort an den Tod der Thiere angeschlossenen Sectionen hatten folgendes Ergebniss:

Bei allen waren die Lungen mässig gebläht und blutreich. Bei den Hunden I und II und bei Kaninchen C fanden sich ferner in ihnen vereinzelte, diffus zerstreute, bis über erbsengrosse Hämorrhagien. Am Herzen und den Gefässen aller Thiere liess sich makroskopisch nichts Abnormes nachweisen; Herzmusculatur und Klappen waren vollkommen intact.

In folgender Tabelle finden wir in der ersten Spalte das Körper-, in der zweiten das Herzgewicht und in der dritten das letztere auf 1000 g Körpergewicht berechnet, von den einzelnen Thieren zusammengestellt. Die Zahlen in der dritten Spalte schwanken, was die Hunde anbetrifft, innerhalb der von Balint (22), was die Kaninchen angeht, innerhalb der von Jores (23) für normale Thiere angegebenen Grenzen.

	Körpergewicht in g	Herzgewicht in g	Herzgewicht auf 1000 g Körpergewicht in g
Hund I	8400	77,25	9,2
„ II	9700	86,65	8,9
„ III	10500	107,10	10,2
„ V	7300	77,38	10,6
Kaninchen A	1750	4,9	2,8
„ B	1560	5,0	3,1
„ C	1850	6,3	3,4
„ D	1420	4,6	3,2

Bei allen Thieren schien der Magen abnorm erweitert, namentlich bei Hund II. Bei Kaninchen A und B, die das Nicotinum tartar. per os erhielten, war die Magenschleimhaut stark injicirt und auf der Höhe der Falten von stecknadelkopf- bis linsengrossen Hämorrhagien durchsetzt.

An den übrigen Organen konnte makroskopisch kein pathologischer Befund erhoben werden. Von den mikroskopisch untersuchten Organen beanspruchen Lungen, Herzmusculatur und Vagus unser besonderes Interesse.

In den Lungen waren die Alveolargefässe mehr oder weniger stark gefüllt, die Alveolen mässig, bei Hund I ziemlich stark gedehnt und bei diesem wie bei Hund II und Kaninchen B an einzelnen Stellen mit rothen Blutkörperchen erfüllt. Specielle Beachtung wurde dann noch der Bronchialmusculatur geschenkt, die in allen Fällen ein durchaus normales Verhalten zeigte.

Von den Herzen wurden verschiedene Stellen einer mikroskopischen Untersuchung unterworfen, und zwar sowohl in frischem Zustande als auch nach Formol-, Alkohol,- resp. Müller-Osmiumfixation. Zur Färbung bediente ich mich der einfachen Kernfärbung mit Hämalaun-Eosin und der nach v. Gieson. In Bezug auf den Befund kann ich mich kurz fassen: Er war überall durchaus normal. Die Querstreifung war an allen Herzen gut erhalten, die Kerne waren gut tingirbar; nirgends fand sich körnige oder fettige Degeneration, nirgends irgendwelche interstitielle Veränderungen. An den am Bulbus aortae und im Septum atriorum gelegenen Ganglienzellen liess sich kein abnormer Befund erheben, ebensowenig an der Wandung der Coronararterien. Deutliche Veränderungen finden sich dagegen im Nervus vagus bei allen untersuchten Thieren in verschieden hohem Grade ausgeprägt. Am stärksten zeigt sie der Vagus von Hund I. In den nach der Marchi'schen Methode behandelten Präparaten hat der grösste Theil der Fasern ein völlig verändertes, durch Osmium intensiv schwarz gefärbtes, zerklüftetes Mark; ein schwarzes Körnchen reiht sich an das andere an. In Schnitten, die nach der von Pal modificirten Weigert'schen Methode gefärbt sind, erscheinen die Markscheiden wie zerbröckelt, gequollen und sind streckenweise nur äusserst schwach, resp. gar nicht tingirt. Gering scheint die Zahl nicht erkrankter Fasern.

Die nach der neuerdings von Strähuber (24) angegebenen Electivfärbung zur Anschauung gebrachten Achsencylinder scheinen, wenn auch vielfach gequollen, doch zum grössten Theil noch erhalten zu sein. Kernvermehrung oder sonstige interstitielle Veränderungen sind nach der v. Gieson'schen Färbung nicht wahrzunehmen.

Bei den anderen Thieren sind die Veränderungen geringer. Reichlich kranke Fasern finden sich noch bei den Hunden II und III und den Kaninchen A und B. Eine geringgradige Zerklüftung des Markes an einem Theil der Fasern mit durch Osmium intensiv gefärbten Stellen findet sich bei den Kaninchen C und D.

Besonders hervorzuheben wäre noch, dass in dem am 9. Mai bei Hund V excidirten Vagusstück die Markscheiden vieler Fasern zerbröckelt und nach der Behandlung mit Osmium geschwärzt waren, während sich in dem anderen Vagus nach dem Tode des Thieres am 17. Juli keine Veränderungen mehr nachweisen liessen, nachdem das Nikotin fast 2 Monate ausgesetzt war.

Diesem Untersuchungsergebniss gemäss ist das Nikotin ein Gift, das nach chronischer Darreichung beim Hunde sowohl wie beim Kaninchen anatomisch nachweisbare Veränderungen degenerativer Art im Nervus vagus verursacht. Wenn mir auch fern liegt, die Resultate der Thierexperimente ohne Weiteres auf den Menschen zu übertragen, so halte ich es doch in Anbetracht der oben ausführlicher geschilderten, weitgehenden Uebereinstimmung in den klinischen Erscheinungen bei Mensch und Thier nach Nikotinvergiftung für sehr wahrscheinlich, dass auch ähnliche anatomische Befunde bei beiden zu Grunde liegen.

II.

Von ganz besonderem Interesse ist nun in dem Resultat der mitgetheilten Experimente das Verhalten von Lungen und Herz bei der Vaguserkrankung. In dieser Hinsicht liefern unsere Ergebnisse im Verein mit denen einer Reihe weiterer eigener experimenteller und anatomischer Untersuchungen einen Beitrag zur Erforschung der Beziehungen zwischen Vagus einerseits und Lungen und Herz andererseits, die, wie eine kritische Durchsicht der umfangreichen Literatur über die Vaguspathologie lehrt, in vielen Punkten noch nicht sichergestellt sind.

Mit besonderer Vorliebe ist bekanntlich von jeher von Physiologen und Pathologen die Abhängigkeit der Lungen vom Nervus vagus studirt worden. Durchschneidet man bei einem Hunde oder Kaninchen einen Vagus am Halse, und zwar ist es gleichgültig ob den rechten oder linken, so ist dies auf die Lungen und den Mechanismus der Athmung ohne nachweisbaren Einfluss. Zur Feststellung etwaiger geringgradiger Störungen traf ich folgende Versuchsanordnung: Von 4 Kaninchen wurden 2 (a und b) rechtsseitig und 2 (c und d) linksseitig vagotomirt. Nachdem die Operationswunden verheilt waren, liess ich die Thiere in einem nach den Angaben Arnold's (25) construirten Kasten Russ inhaliren, ebenso 2 nicht vagotomirte Controlthiere (e und f); und zwar a, c und e 5 Tage lang und b, d und f 10 Tage lang je 10 Stunden täglich. Das Ergebniss war, dass sich bezüglich des Pigmentgehaltes erstens kein wesentlicher Unterschied zwischen rechter und linker Lunge bei den vagotomirten Kaninchen fand, zweitens gleich lange dem Russ ausgesetzte vagotomirte und nicht vagotomirte Thiere, also einerseits a, c und e, andererseits b, d und f ungefähr gleich stark pigmentirte Lungen hatten. In allen Fällen enthielten die Unterlappen etwas mehr Pigment, und zwar vorzugsweise die der rechten Seite.

Anders verhält es sich, wenn auch der zweite Vagus durchschnitten wird. Sofort verlangsamt und vertieft sich die Athmung ganz bedeutend und nach kurzer Zeit sterben die Thiere an einer Bronchopneumonie. Der Gaswechsel ist vor dem Eintreten der letzteren durch die Aenderung des Athemmechanismus nicht gestört, da nach Rosenthal (26) ebensoviel Luft in der Zeiteinheit ausgetauscht wird wie vorher, und nach den Untersuchungen von Rauber und Voit (27) Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe sich genau so verhalten wie vor der doppelseitigen Vagotomie.

Die Aenderung des Rhythmus in der Athmung folgt durch den Wegfall centripetaler Leitung im Vagus und tritt, wie Löwy (28)

zuerst nachwies, auch ein, wenn man bei einer einseitigen Vagotomie die zu dem anderen, noch erhaltenen Vagus gehörige Lunge von der Athmung ausschaltet, sodass von ihr keine Erregungen mehr zum Athemcentrum geleitet werden.

Es war nun von Interesse, auf Grund dieser von Löwy gefundenen Thatsache die Folgen einer dauernden Ausschaltung einer Lunge mit gleichzeitiger Resection des der anderen Seite zugehörigen Vagus experimentell festzustellen. Am besten schien es mir, die Ausschaltung der einen Lunge durch künstliche Compressionsatelektase zu bewerkstelligen; Schwierigkeiten bot es mir, ein hierzu geeignetes Mittel zu finden.

Rosenbach (29) war es bekanntlich nicht gelungen, die rein mechanische Wirkung von Flüssigkeitsansammlungen in der Brusthöhle auf längere Zeit isolirt zur Beobachtung zu erhalten, weil sich die eingeführten Substanzen entweder als heftige Entzündungserreger ergaben oder aber zu schnell resorbirt wurden. Es bot sich mir nun im Paraffinum liquidum ein Mittel dar, das auf die Pleurablätter nur einen geringen Reiz ausübt und aus der Pleurahöhle, wenn überhaupt, dann jedenfalls nur langsam und in nicht nennenswerther Weise resorbirt wird.

Einer Anzahl Kaninchen wurde also zunächst unter aseptischen Kautelen Paraffinum liquidum langsam in eine, und zwar meist die linke Thoraxhälfte injicirt, bis über ihr der Percussionsschall vollständig gedämpft war. Ausser einer mässig beschleunigten Athmung, bei der die injicirte Seite etwas zurückblieb, zeigten die Thiere nachher äusserlich nichts Abnormes, wenn auch, wie die Section ergab, die eine Lunge völlig comprimirt war. Nach etwa einem Monat wurde in der Annahme, dass die comprimirte Lunge sich nicht mehr ausdehnen würde, wieder möglichst viel Paraffin durch Aspiration aus der Pleurahöhle entfernt, um die für den weiteren Versuch störende Raumbeschränkung in der Pleurahöhle aufzuheben.

Durchschnitt ich dann einigen Thieren den der normalen Thoraxhälfte entsprechenden Vagus, so trat sofort die für doppelseitige Vagotomie charakteristische, verlangsamte und vertiefte Athmung ein, die bestehen blieb, bis die Thiere meist schon nach einer Woche an einem Oedem der nicht atelektatischen Lunge zu Grunde gingen. Dagegen lebten Controlthiere, die nicht oder auf der der Paraffininjection entsprechenden Seite vagotomirt waren, munter weiter.

Es berechtigen diese Experimente zunächst allerdings nur für Kaninchen zu dem Schlusse, dass auch eine einseitige Vagotomie

tödtlich wirkt, wenn die andere Lunge von der Athmung ausgeschaltet ist.

Um nun auf die nach doppelseitiger Vagotomie auftretende Bronchopneumonie zurückzukommen, so war es zuerst Traube (30), der annahm, dass sie durch das Eindringen von Speisen u. s. w. in die Lungen bedingt sei, und O. Frey (31) konnte den definitiven Nachweis erbringen, dass sie als eine auf mangelhaften Stimmritzenverschluss zurückzuführende Schluckpneumonie aufzufassen ist. Gleichzeitig sprach sich Frey, bei dem wir die frühere Literatur ausführlich zusammengestellt finden, gegen die von Schiff (32) aufgestellte Theorie von einer neuroparalytischen Hyperämie der Lungen nach Vagotomie aus, die den Tod der Versuchsthiere verschulden sollte. Später wurde aber diese Theorie wieder vertheidigt, so z. B. von Herzen (33), während andere Autoren, wie z. B. Krehl (34), die Lungen nach doppelseitiger Vagotomie stets ganz normal fanden, falls es gelang, durch Einlegen einer Canüle in die Trachea oder durch eine vorherige Oesophagotomie oder nach der Methode von Genzmer (35), die darin besteht, dass der rechte Vagus unterhalb der Abgangsstelle des Nervus recurrens durchschnitten wird, eine Schluckpneumonie zu verhindern.

Auf Grund eigener Experimente muss ich mich letzteren anschliessen. Nach dem Vorgang von Pawlow (36) legte ich Hunden eine Magenfistel an, trennte zur Verhütung einer Schluckpneumonie Mund- und Magenhöhle durch eine Oesophagotomie und durchschnitt dann beide Vagi am Halse. Grosse Schwierigkeiten bot in Folge des völligen Darniederliegens der Magenfunction die Ernährung der Thiere. Die Nahrung blieb im Magen zum grössten Theil liegen, und trotz häufiger Spülungen mit Salicylsäurelösung von der Fistel aus, traten immer wieder faulige Zersetzungen ein. Der übel riechende Mageninhalt floss nach einigen Tagen neben der in der Magenfistel befindlichen Canüle heraus, die Thiere magerten zusehends ab, und von vieren starb eines schon nach 6, zwei nach 8 und das vierte nach 10 Tagen. Bei keinem konnte ich aber in den Lungen irgend eine Herderkrankung oder eine Hyperämie nachweisen.

Die Frage, ob überhaupt ein vasomotorischer Einfluss auf die Lungengefässe existirt, ist noch in Fluss. François Franck (37) giebt an, dass sensible Reize von den verschiedensten Organen Drucksteigerung in der Pulmonalis und Drucksenkung im linken Vorhof, also eine Verengerung der Lungengefässe, herbeiführten. Erst in allerjüngster Zeit will Strubell (38), der die Beweise von François Franck nicht sicher und seine Methodik nicht einwandfrei erklärt,

nach vorheriger Ausschaltung der Vaguswirkung auf das Herz vermittelst Strophantin durch Reizung des Vagus, Sinken des Arteriendruckes, Sinken des Druckes im linken Vorhofe, geringes Steigen des Druckes in der Arteria pulmonalis und beträchtliches Steigen im rechten Vorhofe beobachtet haben und hieraus den Schluss ziehen, dass wirklich Vasomotoren in den Lungengefässen in Action treten.

Wie dem auch sei, jedenfalls kann nach den Untersuchungsergebnissen von Lichtheim (39), Openchowski (40), Knoll (41) u. a. ein vasomotorischer Einfluss von Seiten des Vagus auf die Lungengefässe nur sehr gering sein; Strubell selber sagt: „Diese Vasomotoren sind eben schwach, denn wenn sie stärker wären, dann hätten jedenfalls andere vor mir sie schon gefunden".

Sicherer und deutlicher nachweisbar ist dagegen ein Einfluss des Vagus auf die Bronchialmusculatur. Schon früher war ein solcher z. B. von Longet (42), Volkmann (43) behauptet, dagegen von anderen, wie Ruegenberg (44) und auch Frey (31) geleugnet worden. Riegel und Edinger (45) hatten dann mit absoluter Sicherheit nachweisen können, dass sich bei Vagusreizung die glatten Muskeln der Bronchien contrahieren; doch war es ihnen nicht gelungen, durch periphere Vagusreizung einen Bronchialmuskelkrampf mit Lungenblähung zu erzielen. Klarheit brachten die Experimente von Einthoven (46) und von Beer (47). Ersterer konnte an curarisirten Hunden nachweisen, dass bei peripherer Vagusreizung stets eine Athemdrucksteigerung mit gleichzeitiger Volumsvergrösserung der Lungen eintritt, die beide nur in einer den Luftaustritt behindernden Contraction der Bronchien ihre Erklärung finden. Letzterer beobachtet ferner nicht nur am curarisirten, sondern auch am selbst athmenden Thiere auf Vagusreizung hin eine durch Bronchialcontraction bewirkte Lungenblähung mit einem Herabrücken des Zwerchfells.

Dass namentlich bei jüngeren Thieren eine solche, durch Vagusreizung hervorgerufene Lungenblähung ziemlich beträchtlich sein kann, davon habe ich mich selbst häufiger überzeugen können. Es werden hierbei, wie ich schon an anderer Stelle (48) ausführte, durch den Zug der mit den kleinen Venen vermittelst elastischer Fasern verbundenen Alveolarwandungen die Lungen blutreicher und die plötzlich stark gespannten Alveolarcapillaren können zerreissen, sodass es zu kleineren Blutaustritten in die Lungen kommt.

Es lag nun ferner nahe, zu untersuchen, ob sich nach Aufhebung des Vaguseinflusses auf die Bronchialmusculatur, in dieser mit unseren neueren Fixirungsmethoden eine Atrophie oder andere

trophische Störungen nachweisen liessen. Es waren aber sowohl bei einem Hunde wie bei einem Kaninchen, denen vor 3 Monaten der Vagus einer Seite am Halse resecirt worden war, nach Fixirung von Lungenstückchen in Zenker'scher Lösung, in Müller-Formol und nach Marchi mikroskopisch nicht die geringsten Unterschiede zwischen der Bronchialmusculatur beider Seiten zu finden. Auch waren die Bronchialmuskeln des oben erwähnten Hundes, der zehn Tage nach doppelseitiger Vagotomie starb, mikroskopisch nicht nachweisbar verändert.

Erwähnen will ich dann schliesslich noch, dass erst in jüngster Zeit Durdufi (49) nach einseitiger Vagotomie bei jungen Thieren auf der Seite, wo der Vagus durchschnitten war, die Lunge colossal hyperämisch und mit Blutungen, resp. mit in ihrem Charakter nicht bestimmten Verdichtungsherden durchsetzt fand. Er neigt dazu, einen trophischen Einfluss des Vagus auf die Lungen anzunehmen.

Ich wiederholte die Versuche Durdufi's an vier 8 Tage alten Hunden, konnte aber an ihren Lungen 2 Monate nach der einseitigen Vagusresection gar keine Veränderungen finden. Ueberhaupt waren die Thiere ebenso gut vorwärts gegangen wie andere desselben Wurfes.

Kurz zusammengefasst ist also in Betreff der Beziehungen zwischen Vagus und pathologischen Veränderungen in den Lungen auf Grund der bisher angeführten Experimente und Untersuchungen an Hunden und Kaninchen als feststehend zu betrachten, dass erstens eine einseitige Vagotomie allein ohne irgend welche nachweisbare Folgen für die Lungen ist, dass aber bei gleichzeitiger Ausschaltung der Lunge der anderen Seite sich der Athmungsrhythmus ändert, wie wenn beide Vagi durchschnitten wären, und die Versuchsthiere an Lungenödem zu Grunde gehen. Dann steht fest, dass die nach einer doppelseitigen Vagotomie auftretende Pneumonie als Schluckpneumonie aufzufassen ist, deren Entstehung sich durch geeignete Maassnahmen verhindern lässt. Ferner haben die Untersuchungen ergeben, dass Vagusreizung eine Contraction der Bronchialmuskeln mit folgender Lungenblähung bedingt, welch letztere namentlich bei jungen Thieren Lungenblutungen durch Zerreissung von Lungencapillaren im Gefolge haben kann. Irgend welche trophische Störungen lassen sich in den Lungen, spec. auch den Bronchialmuskeln nach Vagusausschaltung mikroskopisch nicht nachweisen, und der vasomotorische Einfluss des Vagus auf die Lungengefässe kann, wenn überhaupt vorhanden, nur sehr gering sein. Bei der durch Nikotinvergiftung experimentell erzeugten Vagusdegeneration finden

sich die Lungen mässig gebläht und hier und da mit vereinzelten Blutungen durchsetzt. Es liegt nach obigen Auseinandersetzungen nahe, den gestörten Vaguseinfluss auf die Bronchialmuskeln hierfür verantwortlich zu machen, wenn auch central bedingte Störungen des Athemmechanismus dabei mit im Spiele sind.

Bevor wir diese Ergebnisse von Thierexperimenten mit gewissen klinischen Beobachtungen und anatomischen Befunden in der menschlichen Pathologie vergleichen, wenden wir uns zu den experimentellen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen einer Vagusschädigung und dem Herzen resp. seiner Thätigkeit.

Es ist eine allgemein anerkannte Thatsache, dass der Vagus Fasern enthält, deren Reizung Verlangsamung und deren Unterbrechung eine Beschleunigung der Herzthätigkeit zur Folge hat. Nicht nur durch Thierversuche ist dies festgestellt worden, sondern auch am Menschen ist spec. eine Pulsverlangsamung, ja vorübergehender Herzstillstand, als Folge einer directen Vaguscompression am Halse constatirt worden (z. B. von Czermak [50], Quincke [51]), v. Thanhoffer (52) u. a.

Die Durchschneidung eines Vagus ist auf das Herz von keinem wesentlichen Einfluss, dagegen tritt nach doppelseitiger Vagotomie sofort eine Pulsbeschleunigung auf, z. B. bei einem Hunde von 120 bis auf 200, die bis zum Tode bestehen bleibt.

Ganz besonderes Interesse verdient aber das Verhalten des Herzmuskels nach Vagusdurchschneidung. Bekanntlich wurden dem Vagus von einer Reihe von Autoren (Eichhorst [53], Wassilieff [54], Fantino [55], Hofmann [56] u. a.) trophische Einflüsse auf das Herz zugeschrieben auf Grund von Veränderungen, die sie am Herzmuskel von Thieren nach ein- resp. doppelseitiger Vagotomie fanden.

Dass zunächst eine einseitige Vagusdurchschneidung ohne jegliche nachweisbare Folge für den Herzmuskel von Hund und Kaninchen ist, davon habe ich mich selbst durch eine Reihe von mikroskopischen Untersuchungen häufig genug überzeugt. Ein Beispiel dafür ist unter den mit Nikotin behandelten Thieren Hund Nr. V, bei dem ausser der einseitigen Vagussection die Schädigung des anderen Vagus durch das Nikotin ohne Folgen für das Herz war. Anders verhält es sich bei doppelseitiger Vagusdurchschneidung. Nach einer solchen lassen sich häufig Veränderungen degenerativer und entzündlicher Natur an Herzmuskel nachweisen, die aber schon von einer Reihe von Untersuchern (Zander (57), Krehl (34) u. a.) nicht dem Ausfall einer trophischen Function des Vagus zugeschrieben, sondern als secundäre Folge der auf eine doppelseitige Vagusdurch-

schneidung eintretenden Störungen von Seiten der Athmungs- und Verdauungsorgane aufgefasst wurden, weil sie bei möglichster Verhütung letzterer fehlen. Ja, obgleich die von mir doppelseitig vagotomirten Hunde an Störungen seitens der Verdauungsorgane zu Grunde gingen, ergab die mikroskopische Untersuchung ihrer Herzmusculatur keinerlei degenerative Veränderungen. Ausschlaggebend sind aber die Experimente Pawlow's (36) und seines Schülers Katschkowsky (58), denen es gelang, Hunde, die nach der von ersterem angegebenen, oben geschilderten Methode operirt worden waren, länger als ein halbes Jahr am Leben zu erhalten, ohne dass Herzveränderungen nachweisbar waren.

Hervorheben will ich noch, dass ich natürlich auch auf die Coronararterien mein Augenmerk richtete, aber auch an diesen keinen pathologischen Befund erheben konnte, was ich besonders Martin (59) gegenüber betone, der schon einige Tage (!) nach Vagusresection bei Tauben Endarteriitis mit vollkommenen Obliterationen von Herzgefässen gefunden haben will.

Immerhin könnte nun aber gegenüber den Versuchen mit Durchschneidung der Vagi gesagt werden, dass eher eine pathologisch gestörte als eine völlig aufgehobene Innervation für trophische Störungen in Frage käme. (Cassirer [60]).

Dass aber dies in Bezug auf Herzmuskel und Vagus bei Hund und Kaninchen nicht gilt, dürften die Resultate meiner Experimente mit chronischer Nikotinvergiftung zeigen, gemäss denen sich trotz erheblicher Vaguserkrankung bei keinem Versuchsthiere irgendwelche pathologische Veränderungen am Herzen nachweisen liessen.

Wie verhält es sich nun mit den beim Menschen beobachteten Symptomen und anatomischen Befunden von Seiten des Respirations- und Circulationsapparates nach ein- oder doppelseitiger Vagusschädigung? (61)

Als dem Thierexperiment am nächsten stehend berücksichtigen wir zunächst die directen Vagusverletzungen, wie sie bei Halsoperationen, Schuss-, Stichwunden etc. vorgekommen sind. Widmer (62) giebt eine Zusammenstellung von 19 einseitigen Vagusdurchschneidungen beim Menschen und kommt zu dem Schlusse, dass weder in anatomischer noch functioneller Beziehung eine den Respirationsapparat betreffende Veränderung zur Beobachtung gelangte, für welche mit einiger Sicherheit der Vagus verantwortlich gemacht werden kann, dass ferner in den hierauf controlirten Fällen Qualität und Frequenz des Pulses sowohl während der Vagusdurchschneidung absolut unbeeinflusst blieb, als auch in der Folgezeit keine bemer-

kenswerthe Beschleunigung desselben eintrat. Wir sehen also hier eine völlige Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Thierversuche. Wenn trotzdem in dem einen oder anderen veröffentlichten Falle Störungen verzeichnet sind, so trüben meist Complicationen die Beurtheilung.

So wurde z. B. in dem von Deibel (63) berichteten Falle bei der Exstirpation einer sartomatösen Halsgeschwulst, welche die Trachea so comprimirte, dass sie „wie ein Band zusammengelegt war", ein Vagus resecirt, aber unglücklicher Weise ausserdem ein Pneumothorax gemacht; so haben z. B. ferner, wie Traumann (64) ausführt, in einem von Stromeyer mitgetheilten Falle von einseitiger Schussverletzung des Vagus, die mit erheblichen Störungen der Athmung und der Herzthätigkeit einherging, nach Stromeyer's Angaben auch pathologische Veränderungen an dem anderen Vagus vorgelegen.

Diese Beispiele mögen genügen; daran anschliessend, weise ich aber nochmals auf meine oben geschilderten Thierexperimente hin, auf Grund deren ich es für eine besonders gefährliche Complication einer einseitigen Vagotomie halte, wenn die Lunge der anderen Seite durch irgend welche Umstände von der Athmung ausgeschaltet ist, wodurch sich zu der verminderten Respirationsfläche noch der nach dem Typus der sogenannten Vagusathmung gestörte Athmungsmechanismus gesellt.

Ausser directen Verletzungen sind nun noch andere Ursachen für die Schädigung eines oder beider Vagi bekannt und beschrieben. Am häufigsten finden wir Druckeinwirkung durch Geschwülste, Aneurysmen und vor allem durch geschwollene, meist tuberculös veränderte peritracheale und peribronchitische Lymphdrüsen angegeben. Martins (65) verdanken wir eine Zusammenstellung von 24 Fällen, in denen durch anatomische Untersuchung eine materielle Erkrankung der Vagusbahn festgestellt wurde, und zwar in 20 derselben in Folge einer Compression durch eines der oben angeführten Momente. Er kommt, was den ein- oder selbst doppelseitigen Ausfall des Vaguseinflusses speciell auf das Herz angeht, zu dem Schlusse, dass hierdurch nur eine mittlere Beschleunigung der Herzthätigkeit (bis auf etwa 150 Schläge) ohne weitere Folgen für das Herz bewirkt werde.

Da die peribronchialen Lymphdrüsen auf der rechten Seite stärker ausgebildet sind, ist auch der rechte Vagus häufiger als der linke durch sie gefährdet; und zwar wird er in einer Zusammenstellung von Widerhofer (66) dreimal als durch Lymphdrüsen

comprimirt angegeben, während der linke nur einmal und auch beide zusammen nur einmal betroffen waren. Der Vaguscompression durch Lymphdrüsen werden insbesondere bei Kindern ausser einem krampfartigen, keuchhustenartigen Husten dem Asthma ähnliche Anfälle zugeschrieben. Besondere Beachtung verdienen von Tuczek (67) und von Kredel (68) auf Veranlassung von Riegel mitgetheilte Fälle, in denen gleichzeitig mit einer anfallsweise sich einstellenden Pulsbeschleunigung eine acute Lungenblähung auftrat, ohne dass nachweisbar ein Herzleiden oder eine Erkrankung des Centralnervensystems vorlag. Beide nahmen Compression eines Nerv. vagus in der Brusthöhle, durch vergrösserte Bronchialdrüsen, als die wahrscheinlichste Ursache dieser Symptome an, die nach Tuczek eine Lähmung der cardialen Hemmungsfasern (Pulsbeschleunigung) und eine gleichzeitige Reizung der pulmonalen Fasern im Vagus (Bronchialmuskelkrampf mit acuter Lungenblähung) zur Folge gehabt haben sollte. Schon Pelizaeus (69) hielt dieser Erklärung mit Recht entgegen, dass es kaum zu verstehen sei, wie eine plötzlich anschwellende Lymphdrüse gleichzeitig in demselben Nerven eine plötzlich einsetzende und ebenso plötzlich wieder schwindende Lähmung und Reizung hervorrufe. Kredel giebt das Gezwungene der Tuczek'schen Auffassung zu und erklärt die auffallende Pulsbeschleunigung durch die Annahme einer Herabsetzung des Vagustonus in Folge der Lungenblähung bei Vagusreizung.

Auch diese Erklärung hat entschieden etwas sehr Gezwungenes, wie überhaupt schon die von beiden gehegte Annahme einer plötzlich an- und wieder abschwellenden Lymphdrüse.

In keinem Falle liegt ein Sectionsbefund vor und bei unseren heute immerhin noch lückenhaften physiologischen Kenntnissen über Vagus und Sympathicus beim Menschen können wir in den vorliegenden Fällen allein aus den klinischen Beobachtungen, namentlich bei complicirteren Verhältnissen keine genauen Schlüsse ziehen. Jedenfalls liegt Angesichts der von Widmer (62) zusammengestellten Fälle von einseitiger völliger Vagusdurchtrennung beim Menschen, die in Uebereinstimmung mit dem Thierversuche ohne jegliche Lungen- und Herzstörungen verliefen, kein Grund vor, solche einer einseitigen Lähmung des Vagus durch Druck zuzuschreiben. Dass dagegen eine einseitige Reizung des Vagus beim Menschen ebenso wie beim Thiere Herz- und Athemthätigkeit beeinflusst, lehren die schon erwähnten Versuche von Czermak, Quincke und v. Thanhoffer (citirt unter 50—52) gemäss denen einseitige Vaguscompression am Halse häufig Pulsverlangsamung und

hier und da auch verlangsamte und vertiefte Athmung zur Folge hat.

Wenden wir uns nun von den einseitigen den doppelseitigen Erkrankungen des Nervus vagus zu, so ist bekannt, dass chronische Entartungen desselben als Theilerscheinung z. B. der Tabes dorsalis, der multiplen Sklerose u. s. w. vorkommen, ferner, dass unter den Infectionskrankheiten die Diphtherie nach den Untersuchungen von Guttmann (70), Mayer (71) und Katz (72) degenerativ entzündliche Veränderungen am Vagus hervorrufen und schliesslich von toxischen Schädlichkeiten der Alkohol bei allgemeiner Neuritis speciell auch eine Neuritis vagi verschulden kann. Auf Grund der oben mitgetheilten Untersuchungsergebnisse muss dann auch das im Tabak, dem nächst dem Alkohol verbreitetsten Genussmittel, enthaltene Nikotin als ein Vagusgift betrachtet werden.

Besondere Berücksichtigung verdient die Diphtherie wegen der bei ihr äusserst häufig vorkommenden Kreislaufstörungen. Früher war man geneigt, zur Erklärung derselben gerade auf die Veränderungen im Vagus besonderes Gewicht zu legen. Wie aber genauere Untersuchungen des Herzmuskels ergaben (Romberg [73], Hallwachs [74], Ribbert [75], Schamschin [76] u. A.) finden sich in demselben schwere degenerative, resp. interstitiell entzündliche Veränderungen, die im Verein mit dem durch das Diphtheriegift geschädigten vasomotorischen Apparat (Romberg, Pässler, Bruns und Müller [77] und erst jüngst Pässler und Rolly [78]) die Schwere der Symptome von Seiten des Kreislaufsapparates bis zum Herztod vollkommen erklären. Damit soll aber nicht gesagt sein, dass eine durch gleichzeitige Vaguserkrankung bedingte mangelhafte Regulirung der Herzthätigkeit nicht noch weitere Schädigungen namentlich bei einem schon erkrankten Herzen im Gefolge haben kann.

Auf Vagusaffection zurückzuführende Respirationsstörungen sind dagegen im Anschluss an Diphtherie schon häufiger beobachtet. So berichtet z. B. Guttmann (70), dass sich bei einem 6½ Jahre alten Knaben am Ende der 3. Woche nach Beginn einer Rachendiphtherie neben anderen Lähmungserscheinungen bei vollständig intactem Respirationsapparat, „eine sehr bedeutend retardirte und dabei hochgradig dyspnoetische Respiration“ eingestellt habe, „die fast vollkommen an den bekannten Respirationstypus vagotomirter Thiere erinnerte“. Ferner gehört hierher eine Beobachtung Edinger's (61) (S. 581) bei einem jungen Manne, der 14 Tage nach einer ganz leichten Rachendiphtherie von furchtbaren Angstanfällen be-

fallen wurde, die mit hochgradiger Lungenblähung einhergingen. Auch in der anfallfreien Zeit ging die Lunge nie ganz in ihre normalen Grenze zurück.

Bisher war nur von einer Beeinflussung von Herz und Lungen durch anatomisch nachweisbare Vaguserkrankungen die Rede, ausserdem sind noch paroxysmenartig auftretende Störungen von Herz- und Athemthätigkeit als Vagusneurosen beschrieben: die sogen. paroxysmale Tachykardie und das Bronchialasthma.

Was zunächst erstere betrifft, so sind über die Frage ihrer Entstehung die Acten noch nicht geschlossen, weshalb ich davon absehen möchte, hier näher darauf einzugehen. Um nur die Mannigfaltigkeit der herrschenden Ansichten kurz zu skizziren, weise ich darauf hin, dass nur ein Theil der Autoren für die Anfälle von Herzjagen den Vagus, dagegen andere den Sympathicus, resp. eine Combination von Vaguslähmung und Sympathicusreizung verantwortlich macht. Wieder andere suchen die Ursache im Herzmuskel resp. seinen Ganglien, und schliesslich sieht Hoffmann (19) nach einer kritischen Besprechung aller genannten Ansichten die Herzbewegungscentren in der Medulla oblongata als den Auslösungsort für die Anfälle an. Erinnern will ich aber daran, dass auch nach chronischem Tabaksmissbrauch Fälle von paroxysmaler Tachykardie beschrieben werden; eine Untersuchung des Vagus ist in solchen meines Wissens bisher noch nicht vorgenommen worden.

Sicherer scheinen die Beziehungen der beim Bronchialasthma auftretenden Lungenblähung zum Nervus vagus aut Grund der oben angeführten Untersuchungsergebnisse von Einthoven (46) und von Beer (47). Doch ist noch nicht entschieden, inwieweit beim Asthmaanfall ausser einem durch Reizzustände im Vagus bewirkten Bronchialmuskelkrampf noch mit Secretabsonderung einhergehende Schwellungen der Bronchialschleimhaut eine Rolle spielen.

Zum Schlusse scheint mir noch die von Berggrün (79) ausgesprochene Meinung erwähnenswerth, dass spec. im Kindesalter durch Vagusreizung bedingte bronchospastische Zustände gar nicht zu so seltenen Vorkommnissen gehören dürften, wie das angenommen wurde, und dass wahrscheinlich mancher Fall, den man nach den bisher geltenden Vorstellungen als Laryngospasmus ansähe, sich bei näherer Untersuchung als Bronchospasinus erweisen dürfte.

Literatur.

1) Heubel, Centralbl. f. die med. Wissensch. Bd. X. 1872. S. 641.
2) Kissling, Dingler's polytechn. Journal. Bd. 244. 1882. S. 64 u. 234.

3) Vas, Dieses Archiv. Bd. XXXIII. 1894. S. 141.
4) Posselt und Reimann, Geiger's Magazin f. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 138 und Bd. XXXV. S. 657.
5) Kobert, Lehrb. der Intoxicationen. 1893. S. 616.
6) Fokker, Referat in Schmidt's Jahrb. Bd. 203. 1884. S. 129.
7) Loebisch, Eulenburger Realencyklopädie. II. Aufl. Bd. XXIV. S. 16.
8) Jakoby, Die chron. Tabaksintoxication, speciell in ätiolog. und neurolog. Hinsicht. Berliner Klinik. Heft 126. S. 3.
9) Binz, Deutsche Aerzteztg. 1900. Nr. 1.
10) Wahl, Pflüger's Archiv. Bd. LXXVIII. 1899. S. 262.
11) Habermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXXIII. 1901. S. 55.
12) v. Boeck, Ziemssen's Handb. d. spec. Pathol. u. Therapie. Bd. XX. 1876. S. 444.
13) Dornblüth, Volkmann's klin. Vortr. Nr. 122. 1877.
14) Fräntzel, Charité-Annalen. XI. 1886. S. 237.
15) Favarger, Vortrag über chron. Tabakvergiftung. Wien 1887. Separatabdruck aus der Wiener med. Wochenschr. 1887. Nr. 11—14.
16) Rochs, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. N. F. Bd. L. 1889. S. 105.
17) Jankau, Der Tabak und seine Einwirkung auf den menschlichen Organismus. München 1894.
18) v. Jaksch, Nothnagel's spec. Pathol. u. Therapie. Bd. I. 1897. S. 404.
19) Aug. Hoffmann, Pathologie und Therapie der Herzneurosen. Wiesbaden 1901. S. 136, ferner: Die paroxysmale Tachykardie. Wiesbaden 1900. S. 67.
20) Lohde, Ueber chron. Tabakvergiftung. Inaug.-Diss. Leipzig 1902.
21) Walicka, Referat in Schmidt's Jahrb. Bd. 216. 1887. S. 142.
22) Balint, Deutsche med. Wochenschr. 1898. S. 2.
23) Jores, Ziegler's Beiträge. Bd. XXXI. 1902. S. 203.
24) Strähuber, Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. XII. 1901. S. 422.
25) Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885. S. 9.
26) Rosenthal, Die Athembewegungen.
27) Rauber und Voit, Sitzungsberichte der bayer. Academie. 1868. II.
28) Löwy, Pflüger's Archiv. Bd. XLII. S. 273.
29) Rosenbach, Virchow's Archiv. Bd. 105. S. 223.
30) Traube, Beiträge z. Pathol. u. Physiol. Bd. I. 1871. S. 1—134.
31) O. Frey, Die patholog. Lungenveränderungen nach Lähmung der Nervi vagi. Leipzig 1877.
32) Schiff, Lehrbuch der Physiologie. 1859. I. S. 410.
33) Herzen, Les causes de la mort après la double vagotomie dans leur rapport avec les conditions de survie. Lausanne 1897.
34) Krehl, Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiol. 1892. S. 278.
35) Genzmer, Pflüger's Archiv. 1874. Bd. VIII. S. 101.
36) Pawlow, Das Experiment u. s. w. Wiesbaden 1900. S. 30.
37) François Franck, Bulletin de l'Academie de Medecine. 1896. Nr. 6.
38) Strubell, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1902. S. 404.
39) Lichtheim, Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck. Breslau 1879.
40) Openchowski, Pflüger's Archiv. Bd. XXVII. S. 233.
41) Knoll, Sitzungsberichte der mathem.-naturw. Klinik der Kaiserl. Academie der Wissenschaften. Wien 1890. 1. Heft.

42) Longet, Traité d'anat. et de physiol. du syst. nerv. 1842. II (cit. nach Frey).
43) Volkmann, Wagner's Handwörterbuch d. Physiol. Bd. II. 1844. S. 586.
44) Ruegenberg, Heidenhain's Studien. II. 1863.
45) Riegel und Edinger. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. V. 1882. S. 413.
46) Einthoven, Pflüger's Archiv. Bd. LI. 1892. S. 429.
47) Beer, Du Bois-Reymond's Archiv. 1892. S. 101 (mit ausführlichem Literaturverzeichniss).
48) Esser, Münchner med. Wochenschr. 1900. S. 354.
49) Durdufi, Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. 1894. S. 509.
50) Czermak, Jena'sche Zeitschr. f. Med. 1865. II. S. 384.
51) Quincke, Berliner klin. Wochenschr. 1875. S. 189 u. 203.
52) v. Thanhoffer, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. S. 403.
53) Eichhorst, Ebenda. 1879. S. 181.
54) Wassilieff, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. III. S. 317.
55) Fantino, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1888. S. 443 u. 449.
56) Hofmann, Virchow's Archiv. Bd. 150. S. 161.
57) Zander, Pflüger's Archiv. Bd. IXL. S. 263.
58) Katschkowsky, Ebenda. Bd. LXXXIV. S. 6.
59) Martin, Lésions atheromateuses des arteres. Revue de med. 1887. Citirt bei Lapinsky, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1900. Bd. XVI. S. 244.
60) Cassirer, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Berlin 1901. S. 98.
61) Zusammenfassende Darstellungen hierüber finden sich bei: Edinger, Eulenburg's Realencyklopädie. II. Aufl. Bd. XX. S. 568; ferner bei Bernhardt, Nothnagel's spec. Pathol. u. Therapie. Bd. XI. Theil I. S. 224.
62) Widmer, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XXXVI. S. 283.
63) Deibel, Ueber die traumatische Vagusparalyse beim Menschen. Inaug.-Diss. Berlin 1881. S. 11.
64) Traumann, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XXXVII. S. 166.
65) Martius, Tachykardie. Stuttgart 1895. S. 37.
66) Widerhofer, Gerhardt's Handb. d. Kinderkrankh. III. Bd. II. Hälfte. S. 1003.
67) Tuczek, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXI. S. 102.
68) Kredel, Ebenda. Bd. XXX. S. 547.
69) Pelizaeus, Ueber Vaguslähmungen beim Menschen. Inaug.-Diss. Würzburg.
70) Guttmann, Virchow's Archiv. Bd. LIX. 1874. S. 51.
71) Mayer, Ebenda. Bd. LXXXV. 1881. S. 181.
72) Katz, Archiv f. Kinderheilkunde. Bd. XXIII. 1897. S. 68.
73) Romberg, Archiv f. klin. Med. Bd. XLVIII. S. 369, Bd. XLIX. S. 643.
74) Hallwachs, Ebenda. Bd. LXIV. S. 770.
75) Ribbert, Mittheilungen aus den Grenzgebieten. Bd. V.
76) Schamschin, Ziegler's Beiträge. Bd. XVIII. 1895. S. 64.
77) Romberg, Pässler, Bruns und Müller, Archiv f. klin. Med. Bd. LXIV. 1899. S. 652.
78) Pässler und Rolly, Münchner med. Wochenschr. 1902. S. 1737.
79) Berggrün, Centralbl. f. Physiol. 1893. S. 129.

XII.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg.

Ueber die Alloxurkörper im Stoffwechsel bei Leukämie.

Von

Dr. Francesco Galdi,

z. Z. Assistenten an der medicin. Klinik zu Padua.

Seitdem man bestätigte, dass die Alloxurkörper (Harnsäure + Xanthinbasen nach der Bezeichnung von Kossel und Krüger) aus dem Zerfall der Zellkerne entstehen (Kossel), und man einen gewissen Parallelismus zwischen der Zahl der im Blute circulirenden Leukocyten und der Menge der ausgeschiedenen Harnsäure festzustellen suchte (Horbaczewski), wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt über das Verhalten, welches die Ausscheidung der Alloxurkörper in der Leukämie zeigt. Die mit dem Urin angestellten Untersuchungen erwiesen stets eine mehr oder weniger beträchtliche Vermehrung nicht nur der Harnsäure, sondern auch der Xanthinbasen [1]; aber der Harn ist nicht das einzige Vehikel, mittelst dessen der Organismus sich dieser Stoffe entledigt, so dass man, um eine vollständige Vorstellung von dem ganzen Alloxurstoffwechsel des Organismus zu haben, besonders des leukämischen Organismus, auch die Fäces in Betracht ziehen muss.

Aus diesem Grunde wird der interessanteste Theil meiner Untersuchungen sicherlich die Bestimmung der Alloxurkörper in den Fäces sein, denn wenn schon über die Anwesenheit und die Menge der Xanthinbasen in den Fäces nur sehr wenige und wenig übereinstimmende Arbeiten vorhanden sind, so habe ich wohl für normale wie für leukämische Individuen fast keine Untersuchung in der Literatur gefunden und keine bestimmten Angaben hinsichtlich der Harnsäureausscheidung durch den Darm.

Der erste, der die constante Anwesenheit von Xanthinbasen

1) Cfr. Bondsýnski und Gottlieb, Ueber Xanthinkörper im Harn des Leukämikers. Dieses Archiv. Bd. XXXVI. S. 127.

in den Fäces zeigte, war Weintraud in seiner Arbeit aus dem Jahre 1895 [1]). Er kam dazu auf Grund einiger Untersuchungen, die er gerade in einem Fall von Leukämie anstellte, wobei er mit der Methode des Fällens durch Kupferoxydul und der Berechnung des Stickstoffs im Hypoxanthin fand, dass jenes Individuum durch die Fäces eine Menge von Xanthinbasen ausschied, die zehnmal grösser war als die, welche ein Gesunder durch den Urin ausscheidet, also fast 1 g pro die. In Folge weiterer Studien [2]) kam er dann zu dem Schluss, dass gesunde Individuen durch die Fäces täglich 0,1—0,5 g Xanthinbasen ausscheiden.

Es folgten später die Untersuchungen von Petrén [3]), der sich der Methode von Salkowski bediente, wobei man die Xanthinbasen aus der Menge des verbrauchten Silbers berechnet. Dieser Autor, der bei Naunyn arbeitete, fand bei einem Gesunden (Reconvalescent von einer acuten Krankheit) 68 mg Xanthinbasen pro die mit einem Gehalt von 0,15 Proc. der erwähnten Basen in den getrockneten Fäces. Indem er seine Resultate mit den von Flatow und Reitzenstein aus der Untersuchung des Urins entnommenen Ergebnissen in Beziehung brachte, stellte er fest, dass die Menge an Xanthinbasen in den Fäces die im Urin übersteigt. Aber die von ihm gefundene Zahl für die Fäces war wesentlich geringer als die von Weintraud.

Kürzlich haben Krüger und Schittenhelm [4]) die Fehler in den von den beiden vorhergehenden Autoren befolgten Methoden hervorgehoben (Fällung anderer Substanzen ausser den Purinkörpern mit der Kupfermethode (Kupfersulfat und -bisulfat) und nicht vollständige Fällung der Xanthinbasen mit der Salkowski'schen Methode). Aus diesem Grunde haben sie die Untersuchungen über die Xanthinbasen in den Fäces zur Controle mit der alten Kupfermethode angestellt, und zwar mit den Fäces einer Person bei der gemischten Kost der Breslauer Klinik. Die Fäces wurden 42 Tage hindurch gesammelt, und man fand eine Summe von

1) Ueber die Ausscheidung von Harnsäure und Xanthinbasen durch die Fäces. Centralbl. f. innere Medicin. 1895. Nr. 18.

2) Cfr. Beiträge zum Stoffwechsel der Gicht. Charité-Annalen. 1895. S. 275. — Ueber Harnsäure im Blute und ihre Bedeutung für die Entstehung der Gicht. Wiener klin. Rundschau. 1896. Nr. 1—2. — Zur Entstehung der Harnsäure im Säugethierorganismus. Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1896. S. 190

3) Ueber das Vorkommen, die Menge und die Abstammung der Xanthinbasen in den Fäces. Skandin. Archiv f. Physiol. Bd. VIII. S. 315.

4) Die Purinkörper der menschlichen Fäces. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. XXXV. Heft II. 1902.

4,655 g Xanthinbasen, die, durch die Zahl der Versuchstage dividirt, den Werth 0,11 g für den Tag ergiebt, mit einem Gehalt an Basenstickstoff = 0,0532 g. Da bei dem Individuum vorher der Xanthinbasenstickstoff des Urins bestimmt war [1]), so schlossen die Autoren, dass der Xanthinbasenstickstoff der Fäces dreimal so gross sei, als der des Urins. Hier jedoch darf man es nicht unterlassen zu beachten, dass man, da sich die Autoren derselben von Weintraud angewandten Methode bedienten — welche schliesslich das Verfahren von Krüger ist [2]) — die Ausstellungen, die sie an den Resultaten Weintraud's machten, ihnen auch machen sollte: ausserdem fehlt, da die Xanthinbasen in der Fäcesmenge von 42 Tagen bestimmt waren, das Urtheil über die genaue tägliche Ausscheidung und über ihre etwaige Schwankung. Nichtsdestoweniger ist es ein Verdienst von Krüger und Schittenhelm, das Adenin unter den Xanthinbasen in den Fäces gefunden zu haben, und zwar in grösserer Menge als das Hypoxanthin und Xanthin. Ferner sollte das Hypoxanthin quantitativ das Xanthin übertreffen, was mit der Angabe Petrén's nicht stimmt. Aber für die Untersuchungen dieses letzteren bleibt der Einwand, dass bei der Trennung der Xanthinbasen nach den Vorschriften Neubauer's das Xanthin auf Kosten von Guanin vermehrt wird (Schindler).

Alles in Allem ergeben die vorhergehenden Untersuchungen Folgendes: 1. Die Xanthinbasen bilden einen normalen Bestandtheil der Fäces; 2. ihre Quantität variirt bei den drei verschiedenen Autoren, die sich damit beschäftigt haben, aber sie übersteigt immer die der Xanthinbasen im Urin; 3. alle diese verschiedenen Basen, Guanin, Adenin, Hypoxanthin, Xanthin sind in absteigender Reihenfolge hinsichtlich der Menge vorhanden.

Meine Untersuchungen wurden an zwei Patienten der medicinischen Klinik zu Strassburg angestellt, bei denen myelogene Leukämie durch die Blutuntersuchung sichergestellt war.

Fall I. 32jähriger Patient (Tag der Aufnahme 4. April 1902; Tag der Entlassung 13. Mai 1902). — In der Familie nichts Besonderes. Patient war bis vor 2 Jahren gesund; dann fühlte er sich nicht mehr wohl. Seit 4 Wochen verspürt er, namentlich nach dem Essen, Schmerzen in der Lebergegend und im Leibe. Ausserdem litt er an Kopfschmerz und blutete dreimal ziemlich stark aus der Nase. Potus und Lues geleugnet.

---

1) Cfr. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XXXII. S. 117.

2) Cfr. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 33, und Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. XVIII. S. 351.

Status. Auffallende Blässe, Mattigkeit und Abmagerung. Einige haselnussgrosse Lymphdrüsen in beiden Leisten. Cor und Lungen normal. Abdomen, namentlich in den oberen Partieen, stark aufgetrieben. Die Leber überragt handbreit den Rippenbogen mit scharfem und etwas derbem Rand. Die Milz reicht von dem 6. Intercostalraum bis fast zum Darmbeinkamm und fühlt sich derb an; ihr medialer Rand zeigt keine Incisur.

Blutbefund. Sehr zahlreiche polynucleäre, ausserdem grosse Zellen mit blassblauem, regelmässig geformten Kern und neutrophilen Granulationen. Relativ zahlreiche, auffallend grosse eosinophile Zellen mit grober Körnelung und mit etwas gelapptem Kerne. Lymphocyten ganz ausserordentlich spärlich. Normo- und Megaloblasten. Mässige Poikilocytose. — Erythrocyten 2520000, weisse Blutkörperchen 168000, Hämoglobingehalt 38 nach Gowers.

Fall II. 22jähriger Patient (Tag der Aufnahme 7. Juni 1902; Tag der Entlassung 17. Juli 1902). — In der Familie nichts Besonderes. Vor 9 Jahren litt er an Malaria mit etwa 16 Recidiven. Während des letzten Malariaanfalls (Ende April 1902) merkte der Patient, dass sein Leib, namentlich die linke Hälfte, dicker und härter wurde. Nach dem Anfall nahm die Schwellung zu, die niemals schmerzhaft gewesen ist, und es trat sehr heftiges Nasenbluten auf, angeblich mit sehr hellem Blut. Appetit gut, Stuhlgang regelmässig. Syph. Infection wird geleugnet.

Status. Mittelgrosser Mann, kein Oedem, ein Lymphstrang in der rechten Inguinalgegend und einige kleine Cervicaldrüsen links. Lungen und Herz ohne Besonderheiten; Leber etwas vergrössert. Das ganze Abdomen ist erfüllt von einer harten Geschwulst, welche die vergrösserte Milz darstellt und von der Höhe der sechsten Rippe in der L. axillaris bis zu beiden Fossae iliacae reicht. Urin eiweiss- und zuckerfrei; Indican vermehrt. Urate fallen gleich nach Erkalten des Urins aus; keine Harnsäurekrystalle nachweisbar.

Blutbefund. Viele Myelocyten, viele polynucleäre Leukocyten, ziemlich viele eosinophile Granulationen, neutrophile Granulationen, mässige basophile Granulationen, wenig Erythroblasten, einige Makrocyten, einige Mikrocyten, keine besondere Poikilocytose. Erythrocyten 2850000, weisse Blutkörperchen 737000, Hämoglobingehalt 42 nach Gowers.

Da ich die Alloxurausscheidung nebeneinander im Urin und in den Fäces studiren wollte, so musste ich genau die Kost der Kranken kennen, die in gemischter Form ohne jede Einschränkung gereicht wurde. In meinen Tabellen stehen daher die verschiedenen Nahrungsmittel nach der Stunde der Verabreichung geordnet und genau gewogen resp. abgemessen. Um die Fäcalmassen abzutheilen von den Tagen, an welchen die Untersuchungen begannen, wurde eine bestimmte Menge (ca. 100 g) Heidelbeercompot gegeben, welche die Scybala schwarz färbte und so die Trennung leicht machte.

Zur Präparation der Fäces befolgte ich die von Petrén angegebene Methode mit einigen Modificationen, welche an das Verfahren von Weintraud erinnern. Die Fäces wurden in einem Mörser gerieben und 3 Stunden auf freiem Feuer in einem mit Rückflussrohr versehenen Glasballon zusammen mit 1 Liter einer 2proc. Schwefelsäurelösung (nur am 1. Tage für Fall I mit 5 proc. Lösung) gekocht. Das Stossen verhinderte man mit Reguliren der Gasflamme. Dann wurde filtrirt, das Filtrat mit Barytwasser in geringem Ueberschuss gefällt und wieder mit Schwefelsäure schwach angesäuert. Dann wurde die Flüssigkeit mit Ammoniak alkalisch gemacht und schliesslich die Salkowski'sche Methode angewandt unter Hinzufügung von ammoniakalischer Silberlösung.

Der Niederschlag entstand in meinen Untersuchungen stets sofort nach Hinzufügen der Silberlösung, was bei den Untersuchungen von Pétren nicht immer der Fall war, der dieses Vorkommniss mit dem Vorhandensein kleiner Eiweissmengen erklärt hat. Schliesslich muss ich bemerken, dass ich die Harnsäure in den Fäces nicht direkt bestimmt habe, sondern sie berechnet habe aus dem Rückstand, den man nach der Trennung der Xanthinbasen mittelst schwefliger Säure bekommt. Da man mit der ersten Fällung durch Silberlösung bei der Salkowski'schen Methode Harnsäure und Xanthinbasen fällt, und letztere dann getrennt werden, so kann es sich nur um Harnsäure handeln, wenn der Rückstand auf dem Filter mit dem Kjeldahl'schen Verfahren Ammoniak ergiebt. Die Harnsäure im Urin wurde mittelst der bekannten Ludwig-Salkowski'schen Methode bestimmt und wurde auf Grund des im Kjeldahl'schen Apparat entstandenen Stickstoffs berechnet.

Die umstehenden Tabellen enthalten meine Untersuchungsresultate.

Ich muss hier bemerken, dass die Fäces des II. Falles am 16. Juni zufällig verloren gingen, so dass ich die quantitative Bestimmung der betreffenden Xanthinbasen und der Harnsäure nicht ausführen konnte. Es ist ferner zu bemerken, dass sich bei dem I. Falle, zum Unterschiede von dem II., im Urin eine ziemlich grosse Menge freier Harnsäure fand, die durch wenige Tropfen Natronlauge gelöst und mit in die Summe der Gesammtharnsäure gerechnet wurde.

Die Untersuchungen wurden im I. Falle 4 Tage hintereinander vorgenommen, im II. Falle dagegen zuerst in 2 aufeinander folgenden Tagen, dann nach 21 Tagen wieder an 2 aufeinander folgenden. Dann wurde zum ersten Mal eine Dosis Hypoxanthin verabfolgt. Daher stehen diese beiden letzten Tage unmittelbar in Zusammenhang mit Tabelle III, in welcher die Resultate nach einigen Versuchen mit Hypoxanthindarreichung notirt sind, wie ich später auseinandersetzen will.

In beiden Fällen war der Urin niemals sehr reichlich; das Maximum war im I. Falle 2500 ccm, das Minimum 1500 ccm, im II. Falle

Tabelle I (Fall I).

Dat.	Kost des vorigen Tages	24stünd. Urinmenge in ccm	Harnsäure in Proc.	Gesammte Harnsäure in g	Xanthinbasen im Harn in mg	Xanthinbasen in den Fäces in mg	Harnsäure in den Fäces in g
7. Mai 1902	Morgens: 300 g Kaffee mit Milch, 150 g Brot. Mittags: 250 g Suppe, 250 g Reisbrei, 140 g Fleisch, 100 g Brot, 1/4 l Weisswein. Abends: 250 g Suppe, 250 g Griesbrei, 60 g Brot, 2 Eier, 300 g Milch.	2500	0,068	1,706	69,261	43,992	0,026
8. Mai 1902	Morgens: 300 g Kaffee mit Milch, 150 g Brot. Mittags: 250 g Suppe, 250 g Reisbrei, 170 g Fleisch, 100 g Brot, 1/4 l Weisswein. Abends: 250 g Suppe, 250 g Griesbrei, 3 Eier, 120 g Brot, 300 g Milch.	2000	0,070	1,40	79,128	80,496	0,013
9. Mai 1902	Morgens: 300 g Kaffee mit Milch, 150 g Brot. Mittags: 250 g Suppe, 250 g Reisbrei, 170 g Fleisch, 100 g Brot, 1/4 l Weisswein. Abends: 300 g Griesbrei, 300 g Milch.	2200	0,055	1,20	81,910	9,54	0,015
10. Mai 1902	Morgens: 300 g Kaffee mit Milch, 150 g Brot. Mittags: 250 g Griesbrei, 170 g Fleisch, 100 g Brot, 1/4 l Weisswein. Abends: 250 g Reisbrei, 4 Eier, 300 g Milch.	1500	0,10	1,503	52,910	15,90	0,014
	Durchschnittszahlen	2050	0,072	1,452	70,802	37,459	0,017

Tabelle II (Fall II).

Dat.	Kost des vorigen Tages	24stünd. Urinmenge in ccm	Harnsäure in Proc.	Gesammte Harnsäure in g	Xanthinbasen im Harn in mg	Xanthinbasen in den Fäces in mg	Harnsäure in den Fäces in g
15. Juni 1902	Vormittags 7 U.: 1/2 l Kaffee mit 260 g Brot. 10 1/2 U.: 1/4 l Suppe, 250 g Gemüse, 100 g Fleisch, 1/4 l Wein, 3/4 l Wasser. Nachmittags 1 U.: 1/2 l Kaffee. 5 U.: 1/4 l Suppe, 120 g Fleisch, 15 Zwetschgen. 7 U.: 1/4 l Milch.	2000	0,059	1,176	92,856	161,703	0,013
16. Juni 1902	Vormittags 7 U.: 1/4 l Kaffee, 290 g Brot. 10 1/2 U.: 120 g Fleisch, 100 g Gemüse, 1/4 l Wein, 3/4 l Wasser. Nachmittags 1 U.: 1/2 l Kaffee. 5 U.: 1/4 l Suppe, 2 Eier, 15 Zwetschgen. 7 U.: 1/4 l Milch.	1600	0,047	0,716	62,582	—	—
8. Juli 1902	Vormittags 7 U.: 1/4 l Kaffee. 11 U.: 1/4 l Suppe, 300 g Kartoffeln mit 1 Ei. Nachm. 1 U.: 1/2 l Kaffee. 5 U.: 1/4 l Suppe, 2 Eier, 18 Zwetsch. 7 U.: 1/4 l Milch. Für den Tag hindurch: 3/4 l Kephir, 1/4 l Wein, 1/2 l Wasser, 100 g Malaga, 560 g Brot, 70 g Butter.	1400	0,083	1,155	231,504	193,662	0,048
9. Juli	Vormittags 7 U.: 1/2 l Kaffee. 11 U.: 1/4 l Suppe, 370 g Kartoffeln mit 2 Eier dazu gewogen, 170 g Fleisch. Nachmittags 5 U.: 1/4 l Suppe, 2 Eier, 18 Zwetschgen. Für den Tag hindurch: 3/4 l Kephir, 1/4 l Wein, 1/2 l Wasser, 100 g Malaga, 500 g Brot, 70 g Butter.	1100	0,094	1,034	58,416	27,984	0,043
	Durchschnittszahlen	1525	0,071	1,020	111,339	127,783	0,034

2000 und 1100 ccm. Die gesammte Harnsäure im Urin war im I. Falle reichlicher mit einem Maximum von 1,706 g und einem Minimum von 1,20 g pro die, während im II. Falle die Werthe zwischen 1,176 und 0,716 g schwankten. Berechnet man ferner den Procentgehalt, so sieht man, dass das Maximum sich am letzten Tage des I. Falles findet mit 0,10 g; das Minimum beträgt 0,047 g am zweiten Beobachtungstage des Falles II. Es geht daraus hervor, dass die gesammte Harnsäure im I. Falle grösser war, um so mehr, wenn man die Diät der beiden Kranken in Erwägung zieht. Im I. Falle war die Nahrungseinnahme viel geringer als im II., wegen einer linkseitigen fieberhaften Pleuritis, die sich während des Aufenthalts in der Klinik entwickelte. Was besonders die Einführung nucleinhaltiger Substanzen betrifft, so ist zu bemerken, dass der zweite Patient während der 4 Untersuchungstage die gleiche Menge Eier ass wie der erste Patient, aber anderseits 1800 ccm Kaffee und 140 g Fleisch mehr zu sich nahm.

Der Gehalt an Xanthinbasen im Urin schwankte nicht bedeutend im I. Falle, bei einem Maximum von 81,9 mg und einem Minimum von 52,9 mg. Man kann nicht sagen, dass eine Compensation zwischen der durch den Urin ausgeschiedenen Harnsäure und Xanthinbasen bestand, weil es Tage gab, an welchen die Quantität der Harnsäure eine maximale war (1,706 g), während die Xanthinbasen einen Mittelwerth erreichten (69,2 mg). Im II. Falle dagegen erreichten die Xanthinbasen im Urin einen weit höheren Werth, indem sie zwischen 58,4 mg als Minimum und 231,5 mg als Maximum schwankten. Aber auch hier kann man keine Wechselbeziehung zur Harnsäureausscheidung annehmen, weil der Maximalwerth von 231,5 mg Xanthinbasen 1,155 g Harnsäure entspricht, während man bei einem Minimum von 58,4 mg Xanthinbasen 1,034 g Harnsäure traf, also eine verhältnissmässig weit kleinere Zahl.

Die Menge der in den Fäces ausgeschiedenen Xanthinbasen war in beiden Fällen sehr verschieden, war jedoch im II. Falle etwa um die Hälfte grösser als in dem ersten. Mit Ausnahme des dritten Beobachtungstages im Fall I, an welchem 9,5 mg Xanthinbasen in den Fäces 81,9 mg derselben Basen im Urin gegenüberstanden, kann man sagen, dass in beiden Fällen die Xanthinbasenausscheidung im Urin und in den Fäces im Allgemeinen parallel ging.

Die Menge der Harnsäure, die ich aus den Fäces erhielt, zeigte nur geringe Schwankungen: im I. Falle überstieg sie niemals 3 cg, durchschnittlich waren es 17 mg, im II. Falle erreichte sie 48 mg als Maximum bei durchschnittlich 34 mg.

Vergleichen wir jetzt die Durchschnittszahl der Xanthinbasenausscheidung im Urin und in den Fäces, ebenso wie die durchschnittliche Ausscheidung der Harnsäure in den Fäces, mit der durch die Nieren ausgeschiedenen Harnsäuremenge, so sieht man, dass im Fall I gegenüber 1,452 g Urinharnsäure 108 mg Xanthinbasen und 17 mg Fäcesharnsäure stehen, während wir im Falle II gegenüber 1,02 Urinharnsäure 239 mg Xanthinbasen und 34 mg Fäcesharnsäure haben. Daraus geht hervor, dass ein Ueberschuss von 0,4 g durchschnittlich ausgeschiedener Urinharnsäure im I. Falle einem Ueberschuss von 138 mg Xanthinbasen und 17 mg Fäcesharnsäure im II. Falle gegenübersteht. Wenn wir den Stickstoff in dem Ueberschuss der Harnsäure des Falles I auf 0,144 g berechnen und den Stickstoff des Ueberschusses an Xanthinbasen auf 0,0633 g im II. Falle, ebenso den der Fäcesharnsäure auf 0,0057 g, so folgt daraus, dass die Durchschnittszahl des Alloxurstoffwechsels des I. Falles den des II. um eine Stickstoffmenge von 0,075 g übertrifft.

Will man sich auf den Standpunkt der Horbaczewski'schen Anschauungen stellen, so müssen wir dieses Resultat sonderbar finden, weil die Zahl der weissen Blutkörperchen im I. Falle 160 000, im II. Falle 737 400 war. Doch hat die Horbaczewski'sche Theorie bereits zahlreiche Kritiken erfahren, weil die Beobachtungen ihr widersprachen (Weintraud). Neuerdings sagte Carlyle Pope[1]) „es lässt sich sogar beobachten, dass Harnsäurebildung und Leukocytenzahl in entgegengesetztem Sinne schwanken“. Uebrigens fand auch Kühnau[2]) eine Vermehrung der Harnsäure im Urin gerade dann, wenn die weissen Blutkörperchen abnahmen, und in verschiedenen Fällen von Leukämie fand Magnus-Levy[3]) reichliche Harnsäure, wo die Zahl der Leukocyten eher spärlich war, und umgekehrt. Da man nun weiss, dass die Harnsäure nicht mehr von dem unvollständigen Abbau des Eiweissmoleküls abstammt, sondern von den Nucleinen der Blutkörperchen und der Zellen anderer Gewebe (Kühnau), so ist natürlich anzunehmen, dass sie weniger zu der Zahl der eventuell im Blute circulirenden Leukocyten im Verhältniss steht als vielmehr zu der Zahl der zerfallenden. Und der Grad dieses Zerfalles kann sehr variiren, je nach den Stadien der Krankheit, dem besonderen Ver-

1) Zur Kenntniss der Beziehungen zwischen Hyperleukocytose und Alloxurkörperausscheidung. Centralbl. f. inn. Med. XX. S. 657.

2) Cfr. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LVIII. S. 339.

3) Ueber den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukämie. Virchow's Archiv. Bd. CLII. S. 187.

halten des Kranken oder nach Complicationen, die im Verlauf der Leukämie eintreten können. Und zweifellos giebt es Beispiele von anderen Anämien, in welchen die Harnsäure sich vermehrt erweist (Laache, v. Noorden, Quincke), während wir, wie Magnus-Levy bemerkt, weder die Lebensdauer der Leukocyten, noch die Zeit des Verweilens der einzelnen Elemente im Blutkreislauf kennen.

Ich habe von Vermehrung des Alloxurstoffwechsels im Allgemeinen gesprochen; wir wollen jetzt sehen, wie man das in meinen Fällen zu verstehen hat. Obgleich die Harnsäure nicht gerade stark vermehrt war (Magnus-Levy berichtet z. B. einen Fall mit 8,72 g pro die), überstieg sie doch zweifellos in beiden Fällen die normalen Durchschnittszahlen 0,2—1,0 g pro die; anderseits überstieg die Durchschnittszahl der Xanthinbasen im Urin des I. Falles etwa um die Hälfte die normale Durchschnittszahl (25—32 mg nach Stadthagen [1]), 29 mg nach Flatow und Reitzenstein [2]), während die Durchschnittszahl des II. Falles die normale um ca. $^2/_3$ übertraf. Diese Resultate stimmen mit denen der früheren Untersucher überein, unter welchen Stadthagen in einem Fall von Leukämie als Durchschnitt von 7 Bestimmungen 7 cg Xanthinbasen pro die fand, wobei auch er sich der Fällung mit Silberlösung bediente. Dieser Werth wird übrigens gewissermaassen als gering betrachtet von Bondsýnski und Gottlieb [3]), welche sich der Krüger'schen Methode bedienten und in dem Urin Leukämischer eine 3—4 mal grössere Menge Xanthinbasen fanden als normal. Nun stimmt die Durchschnittszahl, die sich in meinem II. Falle ergiebt (111 mg), auch mit den Resultaten der zuletzt erwähnten Autoren überein, obgleich ich ein ganz anderes Verfahren angewandt hatte, von dem man nicht annehmen kann, dass es viel kleinere Zahlen ergiebt, als die mit der Krüger'schen Methode erhaltenen.

Die Differenzen mit den früheren Autoren beginnen dagegen, wenn wir die Quantität der Xanthinbasen in den Fäces betrachten. Wenn man an die Durchschnittszahlen von Weintraud (10—50 cg), Petrén (6,8 cg) und Krüger-Schittenhelm (11 cg) denkt, so wird man sofort feststellen, dass die Durchschnittszahl in meinem I. Falle (37 mg) niedriger ist als ca. die Hälfte des normalen Minimums, das bis jetzt gefunden worden ist, nämlich von Petrén,

1) Cfr. Virchow's Archiv. Bd. CIX. S. 339.

2) Zur Xanthinbestimmung im Urin. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 23.

3) Loc. cit.

während die Durchschnittszahl des II. Falles (127 mg) nur wenig die von Krüger und Schittenhelm gefundene übertrifft und sich in den Grenzen der Anfangswerthe von Weintraud hält. Aber diese, wie die späteren Autoren und sogar derselbe Weintraud angegeben haben, müssen als viel zu hoch betrachtet werden.

Aus meinen Untersuchungen würde also hervorgehen, dass, wenn man den von Petrén angegebenen Werth als normalen zum Vergleich heranzieht, man keine beträchtliche Vermehrung der Xanthinbasen in den Fäces Leukämischer findet. Vielmehr würde in meinem I. Falle die Zahl geringer sein als wie normal, wenigstens nach dem von Petrén angegebenen Werth, während ich selbst bei der Prüfung der Fäces eines gesunden Individuums (Reconvalescenten einer acuten Krankheit) den Gehalt an Xanthinbasen in den Fäces nicht höher als 20 mg gefunden habe. Vorher habe ich schon bemerkt, dass man aus meinen Tabellen kein umgekehrtes Verhältnis zwischen Urin- und Fäcesxanthinbasen entnehmen kann: ich füge jetzt hinzu, dass, während ich im I. Falle eine Durchschnittszahl für die Urinxanthinbasen fand, die fast doppelt so gross war als die in den Fäces, in dem II. die letztere die erstere fast um ein Fünftel übertraf.

Um diese Dinge zu erklären, muss man ein wenig auf die Frage nach der Genese der Xanthinbasen in den Fäces eingehen. Weintraud meinte, dass sie zum Theil von den Nucleinen abstammen, zum Theil als solche vorkommen. Dass sie nicht aus nichtresorbirten Nahrungsmitteln entständen, bewies er durch Thymusfütterung, wobei er nur eine Vermehrung der Harnsäure im Urin bekam. Anderseits muss sich unzweifelhaft in den Fäces unzersetztes Nuclein finden (Petrén), und wenn es deshalb in den Fäces Xanthinbasen als solche giebt, so ist ihre Bildung aus dem Nuclein wahrscheinlich schon im Darmtractus erfolgt. Auch Petrén stellte in Abrede, dass die Xanthinbasen aus den mit den Nahrungsmitteln eingeführten Nucleinen entstehe (durch Darreichung einer Milchdiät). Selbst wenn man nun die Xanthinbasen in den Fäces zum Theil von den Nahrungsmitteln herleiten will, so stammen sie ohne Zweifel zum andern Theil aus der Schleimhaut des Darmtractus und den anliegenden Drüsen, z. B. dem Pankreas, sowohl durch Epitheldesquamirung, als auch durch Ausscheidung durch diese Organe, wie wir es noch für die Harnsäure sehen werden. Bei der Leukämie haben wir nun im Allgemeinen keinen Grund, einen starken Zerfall der epithelialen Elemente des Intestinums anzunehmen, und folglich müsste man diese kleine Vermehrung der Fäcesxanthinbasen, die eventuell — wie besonders in

meinem II. Falle — vorkommen kann, auf eine vermehrte Ausscheidung von Alloxurkörpern durch den Darm beziehen; wie aber Stadthagen, um die Vermehrung der Xanthinbasen im leukämischen Urin zu erklären, ein Vorhandensein von lymphatischen Neubildungen in den Nieren und einen Zerfall des Nierenepithels annahm, so kann man auch hier nicht bestreiten, dass manchmal eine Hypergenese lymphatischer Elemente im Darm stattfindet, von deren Kernzerfall eine aussergewöhnliche Vermehrung der Xanthinbasen in den Fäces Leukämischer abhängen könnte. Dieser Art könnte z. B. der von Weintraud studirte Fall sein.

Ich darf hier nicht das constante Vorhandensein von Harnsäure in den Fäces ausser Acht lassen, obgleich die Quantität derselben nicht bedeutend erscheint. Dass ich in der Literatur hierüber fast nichts habe finden können, erwähnte ich bereits. Nur Weintraud sagt, er habe Harnsäure im Meconium eines mit Atresia ani geborenen Kindes angetroffen, ohne die Menge zu bestimmen: ferner fand er sie in einem Fall von Asthma bronchiale und einmal nach Calomeldarreichung. In anderen Fällen fand er sie niemals und schloss daraus, dass der ganze mit der Krüger'schen Methode gefundene Stickstoff in den Fäces auf Xanthinbasen bezogen werden müsse. Petrén behauptet seinerseits, niemals Harnsäure in den Fäces gefunden zu haben, indem er diese sowohl mit Schwefelsäure als mit Wasser und zum Theil auch mit Natronlauge extrahirte. Im Gegensatz hierzu gelang es mir, Harnsäure auch in den Fäces eines gesunden Individuums zu entdecken, bei dem ich die Bestimmung der Xanthinbasen in den Fäces gemacht hatte. Wie man sieht, ist die Frage nach der Harnsäure in den Fäces im normalen und pathologischen Zustand ein Feld, welches für klinische und experimentelle Untersuchungen noch offen ist, und deshalb würde vielleicht jeder Schluss voreilig sein.

Mit der Möglichkeit starker Harnsäureausscheidungen in den Fäces musste wohl bei der Leukämie gerechnet werden, da hier der gesammte Alloxurstoffwechsel bedeutende Veränderungen erfährt.

Die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Harnsäure und Xanthinbasen veranlassten mich, auch auf den Rath meines hochverehrten Lehrers Prof. Naunyn, das Verhalten des Alloxurstoffwechsels bei Leukämischen gegenüber der Darreichung einer Xanthinbase zu studiren, und zwar des Hypoxanthins. Das bildete den zweiten Theil meiner Untersuchungen.

Betreffs der Literatur will ich bemerken, dass die ersten dies-

bezüglichen Versuche von v. Mach angestellt wurden[1]), der bei den Vögeln Hypoxanthin in Harnsäure übergehen sah, später von Baginski[2]), der es bei den Hunden vollständig zerlegt fand, während die Harnsäure im Urin fehlte. Dann folgt die Arbeit von Minkowski[3]), der verschiedene Untersuchungen über die Genese der Harnsäure beim Hunde und Menschen anstellte unter Darreichung verschiedener Substanzen, so auch des Hypoxanthins. Aus den am Hunde vorgenommenen Untersuchungen ergab sich, dass bei der Fütterung von 4,50 g Hypoxanthin in 24 Stunden zusammen mit der gewöhnlichen Nahrung 4 Proc. dieser Substanz als Harnsäure ausgeschieden wurde (0,263 g) und der Rest als Allantoin (4,02 g). Da das Hypoxanthin bei dem Hunde keinerlei Störung hervorgerufen hatte, gab es Minkowski auch einem Menschen ein, der einer Diät unterworfen war, die darauf zielte, die Harnsäure soviel wie möglich zu vermindern, diese betrug aber auch nur 0,2 g im Urin. Bei einer Darreichung von 3 g Hypoxanthin enthielt der Urin bereits viele Krystalle von Harnsäure, deren gesammte Menge einschliesslich der nicht sedimentirten in den ersten 24 Stunden 1,405 g erreichte, in den nächsten 24 Stunden 0,676 g, woraus erhellt, dass das Hypoxanthin sich im menschlichen Organismus zum grössten Theil direct in Harnsäure umsetzt. Gleichzeitig fand keine Vermehrung der Diurese statt, sondern eine Verminderung: vor dem Versuch 1200 ccm Harn, am Tage 1030 ccm und am übernächsten Tage 930 ccm.

Den Minkowski'schen Versuchen folgten die von Burian und Schnur[4]), welche bei der Hypoxathindarreichung keine Vermehrung des Basenstickstoffs feststellten. Später kamen Krüger und Schmid[5]), welche bei der Darreichung von Hypoxanthin die Harnsäuremenge um 3½ des Normalen steigern sahen. Ausserdem fanden sie eine Vermehrung des Basenstickstoffs, wenn auch in geringem Maass (2—3 mg), also um 0,15—0,25 Proc. des eingeführten Hypoxanthins, woraus sie ein directes Uebergehen des Hypoxanthins in Harnsäure schlossen, während sich der Purinstickstoff nur minimal vermehrte.

---

1) Ueber die Bildung der Harnsäure aus dem Hypoxanthin. Dieses Archiv. Bd. XXIV. S. 389.

2) Cfr. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VIII. S. 397.

3) Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugethieren. Dieses Archiv. Bd. XLI.

4) Cfr. Archiv f. die gesammte Physiologie. 80. 289.

5) Ueber die Entstehung der Harnsäure aus freien Purinbasen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXXIV. Heft 5—6. S. 549.

Meine Untersuchungen wurden an dem zweiten hier erwähnten Falle angestellt, indem ich den gesammten Alloxurstoffwechsel vor und nach dem Experiment zu bestimmen suchte. Die erste Dosis von 3 g Hypoxanthin in 200 g destillirtem Wasser mit 1,5 g Salzsäure gelöst, wie es Minkowski gemacht hatte, wurde in der Nacht vom 9. zum 10. Juli gegeben: der Kranke nahm davon zweistündlich einen Esslöffel. Die Temperatur des Patienten blieb normal, der Puls war wie gewöhnlich etwas frequent (110—120). Subjectiv nichts Besonderes, abgesehen von einer starken Müdigkeit. Eine zweite gleiche Menge Hypoxanthin wurde in derselben Weise in der Nacht vom 15. zum 16. Juli verabfolgt. Der Kranke fühlte sich darnach vielleicht ein wenig schwächer als gewöhnlich: Defäcation normal, leicht brennendes Gefühl beim Harnlassen.

Die umstehende Tabelle, welche, wie bereits gesagt, die directe Fortsetzung der Tabelle II ist, enthält das Resultat meiner Untersuchungen.

Betrachten wir Tabelle II und III zusammen, so sehen wir deutlich, dass nach der Darreichung von Hypoxanthin die tägliche Harnmenge zunahm, die das erste Mal von durchschnittlich 1500 ccm auf 2800 ccm, das zweite Mal auf 2800 ccm stieg. Ausserdem nahm die Urinharnsäure bei dem I. Versuch bis auf 2,043 g und am folgenden Tage bis auf 1,028 g zu, während man bei dem II. Versuch nur 0,631 g und am folgenden Tage 0,394 g bekam. Entsprechend der Harnsäure zeigten sich bei dem I. Versuch die Xanthinbasen des Urins nicht vermehrt, bei einer Menge von 105,7 mg und 95,6 mg am folgenden Tage, während die Fäces des 1. Tages leider nicht untersucht werden konnten, da sie aus Versehen nicht aufbewahrt waren. Im II. Versuch stiegen im Gegensatz zu der nicht vermehrten Harnsäure die Xanthinbasen auf 169,2 mg im Urin und 114,6 mg in den Fäces, während sie am folgenden Tage die Zahl von 237,4 mg in den Fäces und 73,8 mg im Urin erreichten. Daher kann man im Grossen und Ganzen sagen, dass bei diesen Versuchen die Menge der Xanthinbasen reichlicher war, wo die Harnsäure spärlich war, und umgekehrt. Für die Harnsäure in den Fäces haben wir keine hohen Werthe, sie hielt sich durchschnittlich nur etwas über 4 cg.

Während wir für den Xanthinstoffwechsel im Urin und in den Fäces auf Grund des I. Experiments keinen Schluss machen können, so dürfen wir auf Grund des II. sagen, dass der durchschnittliche Xanthinstoffwechsel an den beiden auf Hypoxanthin folgenden Tagen (299 mg) um 42 mg den durchschnittlichen Xanthinstoffwechsel an den beiden der ersten Hypoxanthindarreichung vorausgehenden

Tabelle III.

In der Nacht vom 9.—10. Juli hat der Patient Hypoxanthin[1]) eingenommen.

Dat.	Kost des vorigen Tages	24stünd. Urinmenge in ccm	Harnsäure in Proc.	Gesammte Harnsäure in g	Xanthinbasen im Harn in mg	Xanthinbasen in den Fäces in mg	Harnsäure in den Fäces in g
10. Juli 1902	Morgens 7 Uhr: $^1/_2$ l Kaffee. Mittags 11 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 100 g Fleisch, 120 g Kartoffeln, 130 g Salat. Abends 5 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 18 Zwetschgen. Für den Tag hindurch: $^1/_4$ l Wein, $^3/_4$ l Wasser, $^3/_4$ l Kephir, 450 g Brot, 100 g Malaga.	2500	0,082	2,043	105,7	—	Stuhlgang verloren
11. Juli 1902	Morgens 7 Uhr: $^1/_2$ l Kaffee mit Milch. Mittags 11 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 230 g Maccaroni. Abends 5 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 2 Eier, 20 Zwetschgen. Für den Tag hindurch: $^1/_4$ l Wein, $^3/_4$ l Wasser, $^3/_4$ l Kephir, 450 g Brot, 100 g Malaga.	1800	0,057	1,028	95,6	193,0	0,048
15. Juli 1902	Morgens 7 Uhr: $^1/_2$ l Kaffee mit Milch. Mittags 11 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 300 g Kartoffeln. Abends 5 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 2 Eier, 20 Zwetschgen. Für den Tag hindurch: 450 g Brot, 100 g Malaga, $^1/_4$ l Wein, $^3/_4$ l Kephir, $^1/_2$ l Wasser, 60 g Butter.	880	0,058	0,511	55,9	83,9	0,050
	In der Nacht vom 15.—16. Juli hat der Patient Hypoxanthin eingenommen.						
16. Juli 1902	Morgens 7 Uhr: $^1/_2$ l Kaffee mit Milch. Mittags 11 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 100 g Kartoffeln, 200 g grüne Erbsen, 100 g Fleisch. Abends 5 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 18 Zwetschgen. Für den Tag hindurch: 330 g Brot, $^1/_2$ Pfund Kirschen, $^1/_4$ l Wein, $^3/_4$ l Wasser, 100 g Malaga.	2800	0,023	0,631	169,2	114,6	0,045
17. Juli 1902	Morgens 7 Uhr: $^1/_2$ l Kaffee mit Milch. Mittags 11 Uhr: $^1/_4$ l Suppe. Abends: 5 Uhr: $^1/_4$ l Suppe, 20 Zwetschgen. Für den Tag hindurch: 300 g Brot, $^1/_4$ l Wein, 1 l Wasser, 100 g Malaga, 100 g Himbeersaft, $^1/_2$ Pfund Johannisbeeren, $^1/_4$ l Kaffee mit Milch.	1600	0,025	0,394	73,8	237,4	0,040

1) Das Hypoxanthin stellte uns die Fabrik Boehringer (Waldhof bei Mannheim) kostenfrei zur Verfügung. Einer Prüfung habe ich das Präparat nicht unterzogen.

Tagen (256 mg) überstieg, und um 158 mg den gesammten Xanthinstoffwechsel des dem II. Experiment vorausgehenden Tages (140 mg) übertraf.

Die geringe Polyurie, welche in meinen Versuchen hervortrat, ist nichts weniger als eindeutig, sie kann vielleicht durch harnhaltige Substanzen, welche neben Harnsäure aus dem eingegebenen Hypoxanthin gebildet wurden (Allantoin?), bedingt sein — ich habe aber darauf nicht untersucht.

Ich darf im Anschluss an meine Versuche noch andere Versuche von Hypoxanthindarreichung bei einem leukämischen Individuum mittheilen, die vor ungefähr 3 Jahren in der Klinik des Professor Naunyn zu Strassburg vom damaligen Assistenten Dr. Adrian ausgeführt wurden. Diese Versuche, welche zeitlich auf die von Minkowski folgten und die ersten an einem Leukämischen waren, stellte Adrian jedoch nur zu dem Zweck an, die Harnsäuremenge zu prüfen. Sie wurden nicht publicirt, und ich entnehme ihr Resultat aus der betreffenden im Archiv der Klinik aufbewahrten Krankengeschichte.

Es handelte sich damals um einen Leukämiker von 55 Jahren, der sich in der Klinik vom 2. Oktober 1899 bis zum 5. Febr. 1900 aufhielt. Der Kranke wies einen Milztumor auf, der das ganze Meso- und Hypogastrium einnahm, und der Blutbefund ergab 1 739 000 rothe und 240 000 weisse Blutkörperchen mit 43 Hämoglobingehalt nach Gowers, ferner viele polynucleäre und eosinophile Leukocyten, sowie grosse mononucleäre Leukocyten ohne Körnelungen; keine Poikilocytose. Man machte bei diesem Patienten auch Versuche mit Thymus (viermal, die beiden ersten Male 250 g, die beiden letzten 500 g), ohne dass man eine beträchtliche Veränderung im Harnsäuregehalt fand, während man nach Hypoxanthin (zweimal nach der Minkowski'schen Angabe gereicht) eine gewisse Vermehrung in der Harnsäureausscheidung hatte, die das zweite Mal 2,283 g erreichte; in den beiden vorangehenden Tagen betrug sie 1,293 g und 1,012 g. Die Harnmenge nahm um ca. 200—300 ccm zu.

Adrian hat also in seinen Versuchen auch eine, wenn auch nicht beträchtliche Vermehrung der Harnmenge gefunden, doch muss ich darauf hinweisen, dass die Resultate von Minkowski hierdurch im Allgemeinen bestätigt wurden, was nämlich die Vermehrung der Harnsäure überhaupt anlangt, dass aber die Vermehrung in Adrian's und meinen Versuchen eine viel geringere war.

Ob diese im Verhältnisse zu dem Resultat von Minkowski

beim Gesunden sehr geringe Harnsäureausscheidung, welche wir (Adrian und ich) beim Leukämischen erhalten haben, Bedeutung hat, können erst weitere Untersuchungen zeigen, vorläufig steht nur das fest, dass beim Leukämischen die gesammte Harnsäureausscheidung nach Hypoxanthinfütterung nicht stärker ausfällt wie beim Gesunden.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

173. Die Spaltung des Fibrinogens bei der Fibringerinnung.

Von

Wolfgang Heubner.

I.

Seit Alexander Schmidt mit der Entdeckung des Fibrinferments für die Lehre von der Blutgerinnung eine Grundlage schuf, die bisher ernsthaft nicht erschüttert wurde, bemühte sich die Forschung, den chemischen Vorgang aufzuklären, den dies Ferment einleitet. Schmidt selbst sprach sich nie ohne grösste Reserve nach einer bestimmten Richtung über die Art dieses Umsetzungsprozesses aus, wenn er auch einmal andeutete, man könne an die Verbindung zweier Eiweisskörper, des Fibrinogens und Paraglobulins, unter Wasseraustritt zu einem dritten, dem Fibrin, denken[1]). Hammarsten, der die Entstehung eines weiteren, globulinähnlichen Körpers neben dem Fibrin bei der Gerinnung nachwies, schloss daraus auf eine Spaltung der Muttersubstanz, des Fibrinogens, in Fibrin und Fibrinoglobulin[2]). Jedoch kam er selbst später mehr und mehr von dieser Anschauung zurück, die er mit einigen Thatsachen nicht in Einklang zu bringen vermochte, besonders mit der verhältnismässig grossen und wechselnden Menge des aus einer gegebenen Menge Fibrinogen entstehenden Fibrins. Er glaubte sich deshalb der Annahme zuneigen zu müssen, die Gesammtmenge des Fibrinogens wandle sich in Fibrin um, jedoch bleibe ein Theil des

---

1) Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Pflüger's Archiv. 6. S. 447. — Beziehungen der Faserstoffgerinnung zu den körperl. Elementen des Blutes. Pflüger's Archiv. 11. S. 304.

2) Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Nova acta reg. soc. scient. Upsal. Serie III. Bd. X. S. 81, 130. — Ueber das Fibrinogen. Pflüger's Archiv 22. S. 502.

gebildeten Fibrins in Lösung und gehe allmählich in Fibrinoglobulin über[1]).

Für eine Spaltung des Fibrinogens in zwei chemisch verschiedene Körper trat von Neuem Schmiedeberg in seiner Abhandlung „Ueber die Elementarformeln einiger Eiweisskörper“ ein[2]). Er berechnete aus den von Hammarsten[3]) gefundenen Analysenzahlen Formeln für das Fibrinogen, Fibrin und Fibrinoglobulin in der Weise, dass jede Formel nur ein Atom Schwefel enthält; die wahren Formeln sind dann Multipla dieser Grundformeln. Es ergab sich dabei, dass das Fibrin auf die gleiche Zahl von Stickstoffatomen weniger, das Fibrinoglobulin dagegen mehr Kohlenstoffatome enthält als das Fibrinogen. Schmiedeberg schloss daraus, dass Fibrin und Fibrinoglobulin durch eine hydrolytische Spaltung aus dem Fibrinogen entstanden sein müssten und suchte diesen Vorgang durch eine Formelgleichung zu veranschaulichen:

$$\underset{\text{Fibrinogen}}{2\,(C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35})} + H_2O = \underset{\text{Fibrin}}{C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34}} + \underset{\text{Fibrinoglobulin}}{C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}}$$

Nach dieser Gleichung könnten 100 Teile Fibrinogen nur 48—49 Theile Fibrin liefern, während Hammarsten bei vielfachen Versuchen wechselnde Werthe zwischen 61 und 94 Proc. gefunden hat. Daraus folgert er, dass die Gleichung nicht richtig sein könne und der Schluss, die Fibrinbildung sei ein Spaltungsvorgang, durch die bisher bekannten Thatsachen nicht gerechtfertigt sei. Hammarsten hebt ferner noch besonders die geringen Differenzen zwischen den für das Fibrinogen und Fibrin von ihm selbst gefundenen Analysenwerthen hervor und bestreitet geradezu die Möglichkeit, auf Grund dieser Werthe die beiden Eiweisskörper als Individuen von verschiedener chemischer Constitution zu scheiden[4]). Im Folgenden will ich versuchen, den Nachweis zu führen, dass diese Möglichkeit dennoch besteht, und zweitens eine Erklärung für die hohen Fibrinwerthe Hammarsten's, die die Gültigkeit der Formelgleichung unangetastet lässt, anführen.

---

1) Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen. Pflüg. Archiv. 30. S. 475 ff. — Weitere Beiträge zur Kenntniss der Fibrinbildung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 28. S. 109, 112.

2) Dieses Archiv. 39.

3) Ueber das Fibrinogen. Pflüger's Archiv. 22.

4) Weitere Beiträge zur Kenntniss der Fibrinbildung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 28. S. 113.

II.

Um sich ein Urtheil über den Werth der Analysenzahlen bilden zu können, genügt es nicht, die auf Procente berechneten Werthe der einzelnen Elemente nebeneinander zu stellen, sondern es ist nothwendig, das wichtige Verhältniss der Stickstoff- zu den Kohlenstoffatomen aus den Procentzahlen herauszuheben. In den folgenden Tabellen ist stets die gefundene Procentzahl des Stickstoffs auf Atome umgerechnet und entsprechend den Schmiedeberg'schen Grundformeln einheitlich gleich N_{30} gesetzt, so dass sich die Schwankungen der Analysenwerthe nur in den auf gleiche Weise umgerechneten Zahlen der Kohlenstoffatome ausdrücken.

Vom Fibrinogen analysirte Hammarsten 10 Präparate vollständig, die nach 5 Modificationen des von ihm angewandten Verfahrens dargestellt waren; die Werthe sind auf N_{30}:

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.
$C_{112,6}$	$C_{111,4}$	$C_{111,4}$	$C_{110,1}$	$C_{110,7}$	$C_{113,4}$	$C_{111,2}$	$C_{109,8}$	$C_{111,4}$	$C_{111,9}$

Mittel: $C_{111,5}$.

Vom Fibrin analysirte Hammarsten 5 Präparate, die aus Gautier'schem Plasma durch freiwillige Gerinnung, und 7 weitere, die durch Erhitzen einer Fibrinogenlösung auf 60° gewonnen waren; die Werthe für das Fermentationsfibrin sind:

I.	II.	III.	IV.	V.	Mittel:
$C_{108,8}$	$C_{110,3}$	$C_{108,9}$	$C_{108,3}$	$C_{110,1}$	$C_{109,4}$

für das Coagulationsfibrin:

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	Mittel:
$C_{107,4}$	$C_{108,9}$	$C_{109,7}$	$C_{109,1}$	$C_{110,2}$	$C_{107,5}$	$C_{107,5}$	$C_{108,8}$

Gesammtmittel für Fibrin: $C_{108,9}$.

Auch das Fibrinoglobulin stellte Hammarsten auf zweierlei Weise dar: aus Serum und aus Fibrinogenlösungen, die bei 60° coagulirt waren; er analysirte vollständig 2 Präparate des Fermentationsfibrinoglobulins, sie gaben auf N_{30}:

I.	II.	Mittel:
$C_{114,4}$	$C_{116,2}$	$C_{115,1}$.

4 Präparate Coagulationsfibrinoglobulin ergaben:

I.	II.	III.	IV.	Mittel:
$C_{113,5}$	$C_{115,3}$	$C_{113,6}$	$C_{113,9}$	$C_{114,1}$

Gesammtmittel für Fibrinoglobulin: $C_{114,5}$.

Zusammenstellung.

	Minimum	Mittel	Maximum
Fibrin	$C_{107,1}$	$C_{108,9}$	$C_{110,3}$
Fibrinogen	$C_{109,8}$	$C_{111,5}$	$C_{113,4}$
Fibrinoglobulin	$C_{113,5}$	$C_{114,5}$	$C_{116,2}$

Diese Uebersicht, die wohlgemerkt nichts als ein kurzer Ausdruck experimenteller Thatsachen ist, scheint mir unzweideutig darzuthun, dass die Abweichungen der Analysenwerthe bei diesen drei Eiweisskörpern mehr als zufällige Fehler sind. Wenn auch der Unterschied der 3 Mittelwerthe nicht grösser ist, als die Abweichungen der Analysenzahlen für einen der drei Körper unter sich, nämlich 3 Kohlenstoffatome durchschnittlich, so verdient doch hervorgehoben zu werden, dass nur 3 Fibrinwerthe von den 12 gefundenen sich mit den niedrigsten des Fibrinogens kreuzen, die des Fibrinoglobulins aber durchweg höher sind, als die höchsten des Fibrinogens. Die Werthe des Fibrins und Fibrinoglobulins weichen also nach verschiedenen Richtungen und ungefähr um dieselbe Grösse von dem Mittelwerthe des Fibrinogens ab. Hält man diese Thatsache mit der zweiten zusammen, dass Fibrin und Fibrinoglobulin gleichzeitig entstehende Producte des Fibrinogens sind, so hiesse es den Thatsachen Gewalt anthun, wenn man nicht an eine einfache glatte Spaltung denken sollte.

III.

Dieser Annahme widerspricht nun Hammarsten: sie würde verlangen, dass die Menge Fibrin, die aus 100 Teilen Fibrinogen entsteht, weniger als die Hälfte beträgt (48,84 Proc. bei genauer Berechnung auf Schmiedeberg's Formeln). Hammarsten hat in grosser Zahl quantitative Versuche ausgeführt, und zwar nach verschiedenen Methoden:

1. Er bestimmte in einer Fibrinogenlösung die Menge des Fibrinogens durch Fällung mit Magnesiumsulfat „nach der von ihm für das Paraglobulin angegebenen Methode“. Das Fibrin gewann er durch Erhitzen der Lösung auf 60°. Die gefundenen Werthe schwankten zwischen 65 und 91 Proc. Fibrin auf 100 Theile Fibrinogen [1]).

2. Er bestimmte das Fibrinogen wie bei den ersten Versuchen, gewann aber das Fibrin durch Zusatz einer stark eiweisshaltigen Fermentlösung. Die gefundenen Werthe ergaben 61—94 Proc.[2]).

---

1) Ueber das Fibrinogen. Pflüger's Archiv. 22. S. 452.

2) Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen. Ebenda. 30. S. 457, 461.

3. Er bestimmte das Fibrinogen durch Eintrocknen der Lösung und gewann das Fibrin durch fermentative Gerinnung; die zugesetzte Fermentlösung enthielt 0,03—0,04 Proc. feste Stoffe. Die gefundenen Werthe betrugen 64—83 Proc.[1]).

In allen Fällen war das Fibrin mit 10 proc. Kochsalzlösung gewaschen worden, bis es kein Eiweiss mehr abgab, also nach Hammarsten's Meinung so viel als möglich von fremden Einschlüssen befreit.

Es ist gewiss auffallend, dass ein so bündiger Process, wie die Fibringerinnung, so ausserordentlich abweichende Mengenverhältnisse liefert. Gerade diese Mengenunterschiede, die sich ausser von dem Alkalescenzgrade und der Salzconcentration als abhängig von dem Gehalte der Gerinnungsflüssigkeiten an Paraglobulin erwiesen, waren es ja, die Alexander Schmidt veranlassten, so zäh an einer activen Betheiligung des Paraglobulins am Gerinnungsprocess festzuhalten[2]). Hammarsten suchte diesen Verhältnissen dadurch gerecht zu werden, dass er den Gerinnungsprocess als eine moleculare Umlagerung auffasste, wobei in wechselnden Mengen Fibrin in Lösung bleiben und sich nachträglich in Fibrinoglobulin umwandeln soll.

Es fragt sich jedoch, ob die Voraussetzung dieser Theorie stichhaltig ist. Entsprechen wirklich die von Hammarsten gefundenen Verhältnisszahlen dem Gewicht des gebildeten Fibrins zu dem des Fibrinogens? Gegen die Exactheit der quantitativen Bestimmung des Fibrinogens durch Ausfällen mit Magnesiumsulfat hat sich schon Schmiedeberg[3]) gewandt. Jedoch ist in der dritten Versuchsreihe Hammarsten's die Fibrinogenbestimmung einwandfrei. Zu untersuchen bleibt noch, ob das als Fibrin ausgeschiedene und ausgewaschene Gerinnsel wirklich nur aus reinem Fibrin bestand. Es ist bekannt, dass colloide Stoffe beim Ausfällen aus Lösungen andere Colloide mit Leichtigkeit niederreissen und einschliessen; ein Auswaschen ist so wenig möglich wie etwa eine Dialyse von Colloiden durch colloide Membranen, und deshalb muss man sich ja auch einer mehrmaligen Umfällung bedienen, um solche Körper von einander nur einigermaassen zu trennen. Ein einmal gebildetes Fibrin jedoch

---

1) Weitere Beiträge zur Kenntniss der Fibrinbildung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 28. S. 99.

2) Frederikse (Einiges über Fibrin und Fibrinogen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 19. S. 151) gewann aus sonst gleichen Gerinnungsgemischen mit und ohne Paraglobulinzusatz identische Fibrinmengen. Diese Angaben stehen mit früheren Beobachtungen, z. B. Alexander Schmidt's, im Widerspruch, und ich bin nicht im Stande, sie mir zu erklären.

3) l. c.

lässt sich nicht nochmals umfällen und es muss geradezu als nothwendig betrachtet werden, dass ein Theil der colloiden Stoffe, die etwa in der Gerinnungsflüssigkeit vorhanden sind, mit dem Fibrin niederfällt. Solche colloide Stoffe sind in jedem Gerinnungsgemisch enthalten, da es eiweissfreie Fermentlösungen bisher nicht giebt; zudem scheinen mir gerade bei der Fibringerinnung die Verhältnisse besonders günstig für solche Einschlüsse zu liegen, da sich zuerst ein mikroskopisch feines Netzgeflecht ausscheidet, das sich dann von allen Seiten zu faserigen Flocken zusammenzieht und wie geschaffen ist, in seinen Maschen fremde Substanzen mitzureissen. Aber selbst beim Erhitzen einer reinen Fibrinogenlösung auf 60° ist es stets denkbar, dass die ausfallenden feinen Flöckchen einen Theil des löslichen Spaltungsproductes, des Fibrinoglobulins, in sich einschliessen. Dass die Masse der vom Fibrin eingeschlossenen fremden Substanz je nach wechselnden Bedingungen, nach der Concentration der Flüssigkeit an colloiden und auch cristalloiden Stoffen, nach geringsten Unterschieden der Reaction, nach der Geschwindigkeit der Abscheidung des Fibrins, in erheblichem Maasse schwanken wird, ist ohne Weiteres verständlich.

Natürlich müsste ein solcher Einschluss sich auch bei den Werthen der Elementaranalyse bemerkbar machen, d. h. es muss der Kohlenstoffgehalt des analysirten Fibrins ($C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34}$) durch das beigemengte Fibrinoglobulin ($C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}$) erhöht erscheinen. (Auch das Paraglobulin besitzt eine höhere Kohlenstoffziffer als das Fibrin). Vergleicht man nochmals die früher angeführten Mittelwerthe

Fibrin	$C_{108,9}$	} Differenz: 2,6
Fibrinogen	$C_{111,5}$	} Differenz: 3,0,
Fibrinoglobulin	$C_{114,5}$	

so ergiebt sich in der That eine geringe Annäherung des Fibrinwerthes an ein kohlenstoffreicheres Molecül, der Unterschied wird noch auffallender, wenn man das Coagulationsfibrin, das aus weniger colloidalen Flüssigkeiten und ohne Zusammenziehung von Fasern ausgeschieden ist, weglässt:

Fermentationsfibrin	$C_{109,4}$	} Differenz: 2,1
Fibrinogen	$C_{111,5}$	} Differenz: 3,0.
Fibrinoglobulin	$C_{114,5}$	

Trotz Allem erscheint die Erhöhung des Kohlenstoffwerthes beim Fibrin sehr klein, und es liegt mir fern, daraus irgend einen Schluss ziehen zu wollen. Es kommt mir nur darauf an, zu betonen, dass

diese Erhöhung des Kohlenstoffwerthes nicht stärker ausgesprochen zu sein braucht, und dabei doch ein erheblicher Antheil eines kohlenstoffreicheren Körpers in dem analysirten Präparat eingeschlossen sein kann. Dazu habe ich in folgender Tabelle aus den Formeln des Fibrins (C_{108}) und des Fibrinoglobulins (C_{114}) für verschiedene Verhältnisse eines Gemisches beider Körper die Gewichtszunahme des Fibrins und die Erhöhung der Kohlenstoffziffer berechnet. Es zeigt sich, dass eine Vermehrung des Fibrins um 20 Proc. nur ein, um 50 Proc. zwei Kohlenstoffatome mehr verlangen würde.

Verhältniss des Fibrinoglobulins zum Fibrin	Gewicht in Proc. vom Fibrinogen	Kohlenstoffatome für N_{30}
1 : 0	51,51	114,0
1 : 1	97,70	111,0
12 : 13	93,93	110,9
2 : 3	81,41	110,4
1 : 2	73,27	110,0
1 : 3	65,13	109,5
1 : 4	61,06	109,2
1 : 5	58,61	109,0
1 : 10	53,73	108,5
0 : 1	48,84	108,0

IV.

Um experimentell zu beweisen, dass das Fibrin, dargestellt und gereinigt, wie es Hammarsten zu Analysen sowohl, wie in seinen Versuchen über das Mengenverhältniss des Gerinnsels zu seiner Muttersubstanz vorlag, einen ihm fremden Körper eingeschlossen enthält, stellte ich einige Versuche an. Nachdem mich zwei eigene Wiederholungen der Hammarsten'schen Versuche mit Fibrinogen- und Fermentlösungen darüber belehrt hatten, dass auch das sorgfältigste Auswaschen des Fibrins mit 10 proc. Kochsalzlösung zu keinen niedrigeren Werthen führt (ich erhielt einmal 70 Proc. Fibrin vom Fibrinogen, ein zweites Mal gar 95 Proc.), wandte ich andere Extractionsmittel an, um das Fibrin weiter zu reinigen. Sehr verdünnte Kalilösungen führten nicht zum Ziel; jedoch ergab sich, dass ganz dünne Ammoniaklösungen einem mit 10 proc. Kochsalzlösung erschöpften Fibrin noch weiteren Eiweissstoff entzog, der sich durch die Biuretprobe zu erkennen gab. Diese Beobachtung vergewisserte sich durch folgenden Vorversuch:

Fibrin, das durch fermentative Gerinnung einer reinen Fibrinogenlösung gewonnen war, wurde in feine Stückchen zerschnitten, zwischen Fliesspapier abgepresst und möglichst gleichmässig gemischt. Von

dieser feuchten Substanz wurden 2 möglichst gleichartig gewählte Proben entnommen, die eine feucht und trocken, die andere feucht und nach mehrtägiger Behandlung mit dünner Ammoniaklösung trocken gewogen. Es ergab sich eine merkliche Gewichtsabnahme der 2. Probe.

	Feuchtes Fibrin		Trockne Substanz
I.	0,560	giebt	0,111
II.	0,345	giebt nach Ammoniakbehandlung	0,056

Verhältniss der trocknen zur feuchten Substanz

I.	20 Proc.	20 Proc. Gewichtsabnahme durch Ammoniakbehandlung.
II.	16 Proc.	

Es drängte sich nun sofort die Frage auf, ob die Substanz, die dem Fibrin durch die Ammoniaklösung entzogen wird, nicht etwa gelöstes Fibrin selbst ist; allerdings war dies von vornherein nicht sehr wahrscheinlich, da die angewandte Ammoniakmenge höchst gering war, so dass die Reaction der Flüssigkeit gerade eben alkalisch war, nicht stärker als beispielsweise die des frischen Pferdeblutes. — Dass der Grad der Wirkung der Kalilauge und des Ammoniaks auf das Fibrin ein sehr verschiedener ist, war leicht nachzuweisen:

Fibrin wurde mit 20proc. Kalilauge behandelt; es war nach 12 Stunden völlig gelöst, bei Neutralisation trat Fällung ein, die sich leicht in 10proc. Kochsalzlösung auflöste. Eine zweite Probe wurde 12 Stunden in 18proc. Ammoniaklösung gehalten: Das Fibrin war stark gequollen, aber in der Hauptmasse ungelöst geblieben; im Filtrat gab Neutralisation eine Fällung, diese war jedoch in 10 proc. Kochsalzlösung absolut unlöslich.

Und gegen verdünnte Lösungen von Ammoniak ist das Fibrin in der That durchaus widerstandsfähig: Fibrin aus geschlagenem Rinderblut wurde in Leitungswasser gewaschen, darauf nur schneeweisse Flocken ausgesucht. Dies von Blut befreite Fibrin wurde mit 10proc. Kochsalzlösung bis zur Entfernung jeder biuretgebenden Substanz gewaschen, darauf mit Wasser des grössten Theils des Salzes beraubt, weiterhin mit 0,02proc. Ammoniaklösung extrahirt, bis wieder die Biuretreaction verschwunden war. Aus dieser Lösung in eine 0,1 proc. Ammoniaklösung gebracht, gab es auch nach 24 stündigem Stehen keine biuretgebende Substanz. — Wenn also das Fibrin selbst durch das Ammoniak gelöst würde, so dürfte naturgemäss diese Lösung keine Grenze haben, ehe alles Fibrin verschwunden wäre.

Einen ferneren Beweis lieferte folgender Versuch: Gautier'sches

Blutgemisch (Pferdeblut, 8 proc. NaCl-Lösung zu gleichen Theilen wurde centrifugirt, von dem gewonnenen Salzplasma 2 mal 200 ccm abgemessen. Die eine Probe wurde mit Wasser auf 1100 ccm verdünnt, sie gerann nach einer Stunde. Die 2. Portion wurde mit 0,025 g NH_3 versetzt und ebenfalls auf 1100 ccm aufgefüllt, so dass eine Ammoniaklösung von 0,0023 Proc. entstand. Hier trat die Gerinnung nach höchstens 18 Stunden, während der Nacht, ebenfalls ein. Durch fleissiges Umrühren und Schlagen wurde die Gallertmasse beider Proben zu schwimmenden Flocken zertheilt. Dabei fiel es auf, dass das gewöhnliche Fibrin sich in seinem Aussehen von dem bei Ammoniakgegenwart geronnenen unterschied: Dies erschien nämlich viel durchsichtiger, glasiger als jenes. Beide Fibrinarten wurden nun in der üblichen Weise gewaschen, erst mit 10 proc. Kochsalzlösung bis zum Verschwinden der Biuretprobe, dann noch 24 Stunden unter mehrfachem Wechseln mit Wasser. Endlich wurden beide Proben mit 0,02 proc. Ammoniaklösung behandelt: Nach 6 Stunden war in der Flüssigkeit, die das Fibrin I enthielt, Biuret nachweisbar, dagegen fiel die Reaction bei dem Ammoniakfibrin negativ aus. — Die Gerinnungsflüssigkeit beider Proben wurde nach dem Abfiltriren aller Gerinnsel oberflächlich auf ihren Eiweissgehalt geprüft: 1. Gekocht und angesäuert setzte die ammoniakhaltige Flüssigkeit einen ca. 2 mal reichlicheren Niederschlag nach 24 stündigem Stehen ab, als die andere Probe. 2. Nach der Neutralisation und Verdünnung mit Wasser zeigte die ammoniakhaltige Flüssigkeit nach 5 Stunden flockigen Niederschlag und Bodensatz, während die ammoniakfreie nach gleicher Behandlung in derselben Zeit nur opalescent wurde. Mehrere Proben ergaben stets wieder das gleiche Verhältniss.

Ich glaube im Vorstehenden bewiesen zu haben, dass dem gewöhnlichen, mit 10 proc. Kochsalzlösung ausgewaschenen Fibrin, mag es nun durch fermentative Gerinnung aus Blut, aus Plasma oder aus Fibrinogenlösung gewonnen sein, mit sehr verdünnten Ammoniaklösungen ein Eiweisskörper entzogen werden kann, der nicht Fibrin ist.

V.

Wenn ich nun auch, wie aus meinen früheren Ausführungen hervorgeht, der Ansicht bin, dass diese dem Fibrin beigemengte Eiweisssubstanz je nach der wechselnden Zusammensetzung der Gerinnungsflüssigkeiten ein oder mehrere verschiedene chemische Individuen repräsentirt, habe ich mich doch bemüht, in einem bestimmten Fall diese Substanz in grösserer, wägbarer Menge zu erhalten. Dazu nahm ich grosse Mengen von Rinderblutfibrin in An-

griff, wusch es in Leitungswasser blutfrei, in 10 proc. Kochsalzlösung bis zum Verschwinden der Biuretreaction und endlich in Wasser bis zu einer beträchtlichen Salzarmuth. Dies gereinigte Fibrin ward drei Tage lang mit einer 0,02 proc. Ammoniaklösung extrahirt. Das Filtrat gab starke Biuretreaction. Auf dem Wasserbad erhitzt und ein wenig eingedampft, darauf bis zur beginnenden Säuerung mit Essigsäure versetzt, gab es einen reichlichen flockigen Niederschlag. Eine zweite Portion des Filtrats wurde vorsichtig neutralisirt, wobei die leichte Opalescenz der Flüssigkeit zu einer starken Trübung wurde. Magnesiumsulfat bis zur Sättigung zugesetzt fällte einen sehr fein vertheilten Niederschlag aus, der sich nach dem Abfiltriren in 10 proc. Kochsalzlösung zu einer stark opalescirenden Flüssigkeit löste.

Dieser Versuch mit seinem sehr langwierigen Auswaschen grosser Fibrinmengen (ca. 2 kg) erstreckte sich über mehrere Wochen, und ich möchte den Verdacht abwehren, als ob Fäulniss oder Autolyse bei der Auslösung der besprochenen Substanz mitgespielt habe. Sehr häufiges Wechseln der Waschflüssigkeiten und stets erneuter Thymolzusatz sollten der Fäulniss entgegentreten und ich glaube beweisen zu können, dass diese Absicht erreicht wurde: Nach Herstellung des Ammoniakextraktes liess ich das Fibrin probeweise in verdünnter Salzsäure quellen und wusch es darauf wieder tagelang mit 10 proc. Kochsalzlösung und weiter mit Wasser, ohne je eine Spur Biuretreaction in der Flüssigkeit zu finden, während erneuter Ammoniakzusatz von 0,02 Proc. über Nacht (nach 15 Stunden) wieder völlig deutliche Biuretprobe gab. Wenn also irgend ein Process, Fäulniss oder Autolyse, neben der chemischen Wirkung des Ammoniaks im Spiel gewesen wäre, so müsste offenbar auch in die Kochsalzlösung und das Wasser eine Spur biuretgebender Substanz übergegangen sein.

VI.

Ich versuchte schliesslich, ein Fibrin zu gewinnen, das frei von fremder Beimischung wäre. Zu dem Zwecke liess ich Salzblutplasma unter Ammoniakzusatz gerinnen. Die Grösse dieses Zusatzes hat eine natürliche Grenze darin, dass das Ammoniak, wie alle Alkalien, den Eintritt der Gerinnung wesentlich verlangsamt, so dass leicht auch trotz kühler Temperatur eine bakterielle Zersetzung eher als die Gerinnung eintreten kann.

Nach vielen in der Hauptsache missglückten Versuchen, deren einziges Resultat eine ungefähre Bestimmung der Grenze des möglichen Ammoniakzusatzes (ca. 0,0035 Proc.) war, gelangte ich schliesslich zu folgender Anordnung, die brauchbare Resultate lieferte:

Pferdeblut wurde in Salzlösung aufgefangen und die Blutkörperchen abcentrifugirt, so dass eine 60 Proc. Blutplasma und 4 Proc. Kochsalz enthaltende Lösung entstand. Durch Verdünnen mit Wasser in steigendem Verhältniss wurde zuerst das Gerinnungsoptimum festgestellt, wechselnd von 1 : 4 bis 1 : 6, entsprechend einem Salzgehalte von 0,8 bis 0,6 Proc. In dem gefundenen Verhältniss wurden 2 abgemessene Proben des Plasmas verdünnt, die eine mit, die andere ohne Ammoniakzusatz, und sofort mit einem Rührapparat verbunden, der die Flüssigkeiten Tag und Nacht in Bewegung erhielt; dieser befand sich in einem kühlen Kellerraum. Es braucht kaum erwähnt zu werden, dass die Gerinnung in den ammoniakfreien Proben stets nach wenigen Stunden vollständig beendet war, während in den ammoniakhaltigen Flüssigkeiten der Rührapparat bis zu 48 Stunden in Thätigkeit sein musste, ehe das Fibrin sich ausschied. Die Flüssigkeiten wurden erst dann weggegossen, wenn sie 24 Stunden ohne erneute Bildung von Fibrin gestanden hatten. — Von dem gläsernen Rührapparat liess sich das gebildete und aufgewickelte Fibrin in der saubersten Weise loslösen. Es wurde fein zerschnitten, unter sorgfältiger Vermeidung von Verlusten mit 10proc. Kochsalzlösung bis zum Verschwinden der Biuretreaction, darauf mit Wasser ziemlich salzarm gewaschen, auf Filtern gesammelt, bei 110° getrocknet und unter Abzug der Asche gewogen. Es ergab sich:

	Salzplasmamenge in ccm	Verdünnungsverhältniss Plasma : Wasser	Ammoniakzusatz in Proc.	Fibrinmenge in g	Verhältniss des NH_3-Fibrins zum gewöhnlichen Fibrin
I.	250	1 : 6	0	0,4651	92,53 Proc.
	250	1 : 6	0	0,4640	
	250	1 : 6	0,0014	0,4299	
II.	250	1 : 5	0	0,4845	86,01 Proc.
	250	1 : 5	0,0033	0,4167	

Es folgt aus diesen Zahlen, dass das gerinnende Fibrin um so weniger fremdes Eiweiss mit niederreisst, je mehr Ammoniak in der Flüssigkeit enthalten ist, jedoch ist auch deutlich, dass der höchstmögliche Ammoniakzusatz (ca. 0,0035 Proc.) noch nicht im Stande ist, jede Verunreinigung des Fibrins zu verhindern. Denn dann müsste die Gewichtsabnahme nicht, wie in diesen Versuchen, 7 oder 14 Proc. betragen, sondern nach dem früher Gesagten 19—49 Proc., im Durchschnitt 37 Proc.

Um einen noch klareren Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, hatte ich vorgehabt, ähnliche Versuche, wie die für das Blutplasma angeführten, mit reinen Fibrinogen- und Fermentlösungen

auszuführen. Sie scheiterten jedoch daran, dass es mir nicht gelang, Fermentlösungen herzustellen, die bei genügender Armuth an Eiweissstoffen wirksam genug gewesen wären, die Gerinnung einer Fibrogenlösung binnen wenigen Stunden zu Ende zu führen.

VII.

Daher griff ich nach der zweiten Art der Gerinnung des Fibrinogens, die, wie Hammarsten[1]) bewiesen hat, ebenfalls typisches Fibrin liefert, nämlich durch Erhitzen auf 58 bis 60°. Bevor ich jedoch auf diese Versuche eingehe, muss ich mich über die Darstellungsweise meiner Fibrinogenlösungen auslassen, da mich ein genaues Befolgen der Hammarsten'schen Vorschriften nicht zum Ziele führte.

Mein Ausgangsmaterial war Gautier'sches Blutplasma vom Pferde, das ich durch Centrifugiren des Salz-Blutgemisches binnen 1—2 Stunden klar erhielt, so dass ich gewöhnlich 3—4 Stunden nach dem Tode des Thieres die erste Fällung mit Kochsalz vornahm. Dabei reagirte das Plasma stets verhältnissmässig stark alkalisch. Ich sättigte zunächst das Plasma fast vollständig mit Kochsalz, löste das ausgefällte Globulingemisch in ungefähr 5proc. Kochsalzlösung und begann in dieser Lösung die fractionirte Fibrinogenfällung durch Halbsättigung mit Kochsalz. Da es mir darauf ankam, recht reine Fibrinogenlösungen zu erhalten, berechnete ich mir genau die Salzmenge, die ich bis zur Halbsättigung zuzufügen hatte und controllirte mit dem Aräometer den Salzgehalt meiner Lösungen. Nachdem das Ausfällen des Fibrinogens durch scharfe Halbsättigung (ich fügte lieber etwas zu wenig als zu viel Salz zu) und Wiederauflösen des Niederschlags 2 bis 4 mal wiederholt war, blieb kaum noch ein Eiweissrest im Filtrat der letzten Fällung, und ich sah die Lösung als reine Fibrinogenlösung an.

Während ich aber damit Versuche unternahm, stellte sich heraus, dass diese eiweissreichen Lösungen sehr wenig, ja bei sehr ausgiebiger Reinigung überhaupt gar kein Fibrinogen enthielten, während in höheren Salzfällungsfractionen reichliche Mengen Fibrinogen sowohl durch den Coagulationsgrad, als auch durch Gerinnung mit Fibrinferment nachzuweisen waren. Aus diesem Befund ergiebt sich, dass bei dem Alkalescenzgrade, den das frische Blut aufweist, nicht das Fibrinogen der erste ausfallende Eiweisskörper bei zunehmender Salzconcentration ist, sondern ein anderer, dessen Coagulationstemperatur über 70° lag (Paraglobulin).

---

1) Ueber das Fibrinogen. Pflüger's Archiv. 22. S. 493, 497 ff.

Dass nur die Reaction der Flüssigkeit und nichts anderes an diesem Ergebnisse schuld war, zeigte folgender Versuch: Frisches alkalisches Salzblutplasma wurde in zwei Portionen getheilt, davon die eine mit Essigsäure genau neutralisirt (auf Lakmus). Beide Portionen wurden mit Kochsalz halbgesättigt; der Niederschlag aus der alkalischen Flüssigkeit löste sich restlos, der aus der neutralen nur zum Theil in verdünnter Kochsalzlösung. Beide Lösungen wurden wiederum genau mit Kochsalz halbgesättigt, beide Niederschläge mit dem ihnen anhaftenden Salz in Wasser gelöst. Die Prüfung beider Lösungen ergab Fibrinogen in der aus neutralem Plasma stammenden, dagegen kein Fibrinogen, aber Paraglobulin in der anderen:

	Coagulationsgrad	Fermentzusatz
Lösung aus dem unveränderten alkalischen Plasma	73—75°	Resultatlos
Lösung aus dem neutralisirten Plasma . .	55—58°	Schöne Gerinnung

Daher bereitete ich mir meine Fibrinogenlösungen in der Weise, dass ich vor jeder Fällung durch Kochsalzhalbsättigung die betreffende Flüssigkeit genau oder doch annähernd mit Essigsäure neutralisirte. Um jedoch nicht zu grosse Verluste an Material zu erleiden, setzte ich immer zu der Salzlösung, in der ich jedesmal den Niederschlag aufnahm, eine Spur kohlensaures Natrium hinzu. Dadurch wurde die Auflösung merklich begünstigt. Nur die endgültige salzarme, reine Fibrinogenlösung stellte ich mir absolut neutral her.

VIII.

Solche Fibrinogenlösungen benutzte ich zu quantitativen Versuchen. Die Fibrinogenmenge bestimmte ich folgendermaassen: Eine abgemessene Menge der Lösung wurde auf dem Wasserbade abgedampft, bei 110° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, die Trockensubstanz durch ganz leichtes Glühen verkohlt, die Kohle mit Wasser extrahirt, durch ein aschefreies Filter filtrirt, und dies Filter mit der Kohle verascht. In demselben Tiegel wurde dann das filtrirte Wasser eingedampft, leicht geglüht, die Asche nochmals in Wasser aufgenommen, eingedampft und wieder leicht geglüht. Auf diese Weise wurde die Asche (NaCl) vollkommen weiss erhalten, ohne der Gefahr der Verflüchtigung ausgesetzt gewesen zu sein. — Eine zweite abgemessene Menge der Lösung wurde 1—2 Stunden auf 58—60° erwärmt, der Niederschlag auf einem Filter gesammelt, mit dünner

Salzlösung (3—5 Proc. NaCl) und mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Abzug der Asche gewogen. Ich erhielt folgende Werthe:

		Menge der verarbeiteten Lösung in ccm	Aschefreie Trockensubstanz		Verhältniss des Fibrins zum Fibrinogen
			g	Proc.	
I.	Fibrinogen	12,5	0,0338	0,2704	
	Fibrin	100	0,1343	0,1343	49,67 Proc.
	Fibrin [1])	100	0,1306	0,1306	48,30 Proc.
II. [2])	Fibrinogen	33,33	0,0344	0,1032	48,93 Proc.
	Fibrin	100	0,0505	0,0505	
III. [2])	Fibrinogen	25	0,0338	0,1352	49,11 Proc.
	Fibrin	100	0,0664	0,0664	

Die gefundenen Werthe nähern sich in überraschender Weise dem Werthe, den die Lehre von einer hydrolytischen Spaltung des Fibrinogens in das kohlenstoffärmere Fibrin und das kohlenstoffreichere Fibrinoglobulin nach der angeführten Formelgleichung verlangt:

berechnet: 48,84 Proc. gefunden: 49,00 Proc. im Mittel.

So wenig diese Formelgleichung Schmiedeberg's der genaue Ausdruck des thatsächlichen Vorgangs zu sein beansprucht, so sehr scheint sie doch durch diese Zahlen bestätigt zu werden. Aber auch abgesehen davon, kann es als erwiesen angesehen werden, dass bei der Fibringerinnung regelmässig die Menge des entstandenen Fibrins höchstens die Hälfte von dem Gewicht des zur Gerinnung gekommenen Fibrinogens beträgt, nicht aber dessen Gewichte nahe kommt. Diese Thatsache allein spricht für eine Spaltung des Fibrinogens und gegen seine blosse Umwandlung zu Fibrin.

Zur Erklärung des Widerspruchs, in dem meine Resultate zu denen Hammarsten's stehen, möchte ich Folgendes anführen:

1. Die Methoden Hammarsten's sind nicht dieselben, wie meine. Entweder bestimmt er das Fibrinogen durch Ausfällen mit Magnesiumsulfat, oder, in anderen Versuchen, wo das Fibrinogen durch Eintrocknen bestimmt ist, erhält er das Fibrin durch fermentative Gerinnung, wobei mit der Fibrinfermentlösung weitere eiweissartige Stoffe der Fibrinogenlösung zugeführt werden.

2. Wie schon früher betont, sind die Bedingungen für das Zu-

---

1) Zu der Lösung waren noch 0,0025 Proc. NH_3 gefügt.

2) Die Bestimmungen II und III wurden mit derselben Fibrinogenlösung vorgenommen, die jedoch im Laufe zweier Tage, wahrscheinlich durch Verdunstung, ihren Gehalt an Fibrinogen geändert hatte.

standekommen fremder Einschlüsse bei der fermentativen Gerinnung des Fibrins ungleich geeigneter als bei der Hitzecoagulation, bei der sich Anfangs fast unsichtbare Flöckchen ausscheiden, die sich erst nachträglich zusammenballen.

3. Meine Fibrinogenlösungen waren verdünnter, als die Hammarsten's, sie enthielten nur 0,1 bis 0,3 Proc. Fibrinogen. Sicherlich aber wächst die Verunreinigung des gebildeten Fibrins durch fremde mitgerissene Eiweissstoffe (Globulin) mit der Concentration der Lösung an Fibrinogen.

Durch alle diese Umstände ist es verständlich, dass das in meinen Versuchen gebildete Fibrin so frei von fremden Einschlüssen zu sein scheint.

Mit den Resultaten meiner Untersuchung glaube ich bewiesen zu haben, dass zur Zeit kein Grund vorliegt, die ansprechende Lehre von der einfachen hydrolytischen Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und Fibrinoglobulin bei der Gerinnung aufzugeben.

XIV.

Notiz über die relative Immunität junger Salamander gegen arsensaure Salze.

Von

Oscar Loew.

Vor einiger Zeit hat E. Harnack [1]) über die „relative Immunität neugeborner Salamander gegen Arsen" berichtet und als merkwürdig hervorgehoben, dass in einer Lösung von arsensaurem Natron im Verhältniss von 1 : 5000 „die Thierchen nach 24 Stunden noch völlig munter sind". Ich möchte deshalb daran erinnern, dass ich schon vor vielen Jahren solche Beobachtungen gemacht habe [2]). Ich habe ferner in meiner Schrift: „Ein natürliches System der Giftwirkungen" betont, dass man bei Kaltblütern und bei Pflanzen einen weit grösseren Unterschied zwischen der Wirkung arsensaurer und derjenigen arsenigsaurer Salze findet, als bei warmblütigen Thieren und habe eine Anzahl von Beobachtungen an niederen Thieren, Phanerogamen und niederen Pilzen angeführt. In meiner citirten Schrift heisst es (S. 20) unter anderem: „So starben Kaulquappen in einer 1 ‰ Lösung arsensauren Kalis erst nach 2—3 Tagen, in einer ebenso starken Lösung arsenigsauren Kalis aber schon nach einem Tag, und junge Molche können wochenlang in einer 1 ‰ Lösung jenes Salzes lebend bleiben, wogegen sie durch arsenigsaures Kali bald getödtet werden". Einen solchen grossen Unterschied habe ich auch bei Infusorien und Insectenlarven beobachtet. Nach meiner Meinung sind arsensaure Salze blos für solche Organismen giftig, welche sie leicht zu arsenigsauren — dem specifischen Arsengift — reduciren. Es bleibt immerhin merkwürdig, dass diese Reduction von den höheren Thieren leichter ausgeführt wird, als von Phanerogamen, die doch Nitrate und Sulfate bei der Proteinbildung so leicht reduciren und Kohlensäure so energisch in Kohlehydrate verwandeln.

---

1) Dieses Archiv. Bd. XLVIII. S. 61 (1902).

2) Pflüger's Archiv. Bd. LX. S. 443. Siehe auch Bd. 32. 112.

3) München 1893. Jetzt im Verlag von F. Grub, Stuttgart.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Ueber Leuchtgasvergiftung.

Von

Dr. med. **E. Vahlen,**

Privatdocent und Assistent des Institutes.

In einer von Frau Ferchland und mir angestellten Experimentaluntersuchung [1]), hatte sich das Leuchtgas ausserordentlich viel giftiger erwiesen, als seinem Kohlenoxydgehalt nach zu vermuthen gewesen wäre. Wir bezeichneten deshalb die bisher gültige Anschauung, Leuchtgasvergiftung sei ihrem Wesen nach nichts Anderes als Kohlenoxydvergiftung, als unzutreffend. Unsere Versuche wurden an Hunden, und zwar in der Weise ausgeführt, dass jedes Thier, das sich in einem eingemauerten, mit Glasfenstern versehenen Käfig befand, unter annähernd gleichen Bedingungen zuerst mit dem einen Gase bis zum Eintritt schwerster Vergiftungserscheinungen, den Tag darauf mit dem anderen Gase zu Tode vergiftet wurde. Der Vergleich der zur Erreichung des annähernd gleichen Effects auf dasselbe Thier nothwendigen Mengen beider Gase ergab unter Berücksichtigung des durch eine Analyse gefundenen Kohlenoxydgehaltes des Leuchtgases, dass dieses 2,11—2,89mal giftiger war, als das in ihm enthaltene Kohlenoxyd. A. J. Kunkel hat nun in einem in der Physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg [2]) gehaltenem Vortrage die Anordnung unserer Versuche für so mangelhaft erklärt, dass die damit gewonnenen Ergebnisse hinfällig wären. Kunkel berechnet nämlich aus dem Rauminhalt des Käfigs und der Menge des eingeleiteten Kohlenoxydes den Procentgehalt an diesem Gase, den die Käfigatmosphäre enthalten haben müsste. Er findet dabei einen Betrag, der weit höher ist als allen Erfahrungen nach vollkommen hingereicht hätte, um einen Hund in kürzester

1) Dieses Archiv. 48. 106.

2) Kunkel, Sitzungsber. d. Physikal.-med. Ges. zu Würzburg. Jahrg. 1902.

Frist zu tödten. Dieses Rechnungsresultat schien Kunkel nur durch die Annahme verständlich, dass unser Kohlenoxyd in beträchtlichem Grade mit Luft verunreinigt gewesen sei. Damit würde dann freilich die Bedeutung unserer Experimente vollkommen illusorisch.

Hätte Kunkel dieselbe Berechnung, wie für einen unserer Kohlenoxydversuche, auch für unsere Leuchtgasversuche ausgeführt, so hätte er gefunden, dass auch in diesen die Käfigluft einen sehr viel höheren Procentgehalt an Kohlenoxyd enthalten haben müsste, als zur Tödtung des Thieres ausreichend gewesen wäre. Wir geben diese Berechnung für sämmtliche Versuche in folgender Tabelle I.

Tabelle I.

Procentgehalte an CO in der Käfigatmosphäre, berechnet aus dem Kubikinhalt des Käfigs und der Menge des eingeleiteten Gases.

Versuch Nr.	Proc. CO in CO-Versuch	Proc. CO in Leuchtgasversuch
I.	4,04	1,73
II.	5,19	1,80
III.	2,74	1,33

Bei genauer Lectüre unserer Leuchtgasversuche hätte Kunkel ferner gesehen, dass bei den Leuchtgasversuchen II und III ausdrücklich angegeben ist, dass eine der beiden Oeffnungen, die aus dem Versuchsraum in ein Ventilationsrohr führten, absichtlich nicht vollständig, sondern nur bis auf einen Spalt von wenigen Millimetern geschlossen war. Dasselbe war auch in dem Leuchtgasversuch I der Fall, obgleich es in dem Journal nicht besonders bemerkt worden ist. Man begreift nun leicht, wie die Berechnung des im Käfig enthaltenen Kohlenoxydes aus dem Cubikinhalt und der Menge des eingeleiteten Leuchtgases so hohe Werthe ergeben muss. Es ist eben bei einer solchen Berechnung vollkommen ausser Acht gelassen, dass ein beträchtlicher Theil des eingeleiteten Gases durch das Ventilationsrohr wieder hinausströmte. Dies musste ebenso, wenn auch in sehr viel geringerem Grade, in den Kohlenoxydversuchen der Fall sein. Hier waren zwar beide Oeffnungen zum Ventilationsrohr verschlossen. Aber dieser Verschluss, der nur durch zwei in Rahmen verschiebbare Bleiplatten zu Stande kam, ohne Anwendung irgendwelcher Dichtungsmittel, war natürlich kein hermetischer. Also auch für die Versuche mit reinem Kohlenoxyd ist

die von Kunkel ausgeführte Berechnung zwecklos. Denn sie kann kein auch nur annähernd richtiges Resultat liefern. Was allein gemessen wurde und gemessen werden konnte, war die Menge des eingeleiteten Gases, welche zur tödtlichen oder annähernd tödtlichen Vergiftung des Thieres führte. Aber es leuchtet ein, dass, wenn trotz viel leichterer Ausströmung aus dem Versuchsraum in das Ventilationsrohr, in den Leuchtgasversuchen viel weniger Kohlenoxyd im Ganzen eingeleitet zu werden brauchte als in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd, um einen annähernd gleichen Effect auf dasselbe Thier auszuüben, die beobachtete Wirkung nicht lediglich dem im Leuchtgas enthaltenen Kohlenoxyd zugeschrieben werden konnte.

Obgleich nun die Zahlen, welche man aus dem Rauminhalt des Käfigs und der Menge des eingeleiteten Kohlenoxydes berechnen kann, weit davon entfernt sind, den wirklichen, zu irgend einer Zeit in der giftigen Atmosphäre herrschenden Gehalt an diesem Gase zu bezeichnen, so kommt ihnen doch insofern eine relative Gültigkeit zu, als sie, unter annähernd gleichen Bedingungen gewonnen, für einen brauchbaren Maasstab des verschiedenen Kohlenoxydgehaltes in je zwei Parallelversuchen genommen werden dürfen. Betrachtet man darauf hin die in Tabelle I verzeichneten Zahlen, so gewinnt man alsbald die Ueberzeugung, dass in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd der Procentgehalt an diesem Gase erheblich grösser gewesen sein muss, als in den Leuchtgasversuchen, trotzdem in diesen der Abfluss des giftigen Gases aus dem Käfig in das Ventilationsrohr ausserordentlich viel rascher von statten ging.

Unser Kohlenoxyd, das wir nur auf Kohlensäure prüften, von dem es vollkommen frei war, mag immerhin Spuren von Luft enthalten haben. Es strömte natürlich, bevor es in dem Gasometer aufgesammelt wurde, erst eine Zeitlang in's Freie, um die in dem Entwicklungskolben und den Waschflaschen enthaltene Luft zu verdrängen. Sollte diese Absicht auch nicht ganz vollkommen erreicht worden sein, so kann bei der grossen Menge von Kohlenoxyd, die auf einmal dargestellt wurde (ca. 18 l), die dadurch bedingte Verunreinigung mit Luft doch nur sehr unerheblich gewesen sein. Nimmt man selbst an, was ganz gewiss zu hoch gegriffen ist, dass unser Kohlenoxyd mit 3 Proc. Luft verunreinigt gewesen sei, so würden die gefundenen Zahlen der verbrauchten Liter Kohlenoxyd in entsprechender Weise zu corrigiren sein. Wir haben in Tabelle II, in den ersten Stab die gemessenen Volumina von Kohlenoxyd, in den zweiten die daraus abgeleiteten Verhältnisszahlen, die

anzeigen sollen, um wie viel die Giftigkeit des Leuchtgases grösser gefunden wurde, als seinem Gehalt an Kohlenoxyd entsprach, in den dritten und vierten Stab die unter Rücksicht auf die Annahme, dass unser Kohlenoxyd mit 3 Proc. Luft verunreinigt gewesen sei, entsprechend reducirten Werthe jener beiden Zahlengrössen eingetragen.

Tabelle II.

Nr. des Versuchs	1. Verbrauch Liter CO.	2. Giftigkeit des Leuchtgases	3. Reducirte Menge CO	4. Reducirte Giftigkeit des Leuchtgases
I.	12	2,58	11,64	2,54
II.	14	2,89	13,58	2,80
III.	7,4	2,11	7,18	2,06

Man sieht, dass die Zahlen im zweiten und vierten Stab der Tabelle, welche anzeigen, um wie viel Mal das Leuchtgas giftiger war als das in ihm enthaltene Kohlenoxyd, erst in der zweiten Decimalstelle von einander abweichen. Es begreift sich daher leicht, dass die Verunreinigung unseres Kohlenoxydes mit Luft noch sehr viel grösser hätte sein dürfen, ohne das Resultat unserer Versuche wesentlich beeinflussen zu können. Wollte man aber das von uns gefundene Resultat im Sinne von Kunkel auf eine Verunreinigung des angewandten Kohlenoxydes mit Luft zurückführen, so dürfte es sich nicht nur um eine Verunreinigung mit einem selbst sehr erheblichen Procentsatz von Luft handeln, sondern es müsste unser Kohlenoxyd mit der doppelten bis dreifachen Menge Luft vermischt gewesen sein. Das brauchen wir aber wohl nicht besonders zu versichern, dass wir für reines Kohlenoxyd ein Gasgemenge weder ansehen noch ausgeben konnten, das zum grösseren Theile aus Luft bestand.

Mit dem Gesagten glaube ich den von Kunkel unserer Versuchsanordnung gemachten Vorwurf widerlegt zu haben. Aber der einmal gemachte Versuch, unser experimentelles Ergebniss als irrthümlich zu bezeichnen, war uns eine willkommene Gelegenheit, auf einige weitere Einwände, die Kunkel zwar nicht gemacht hat, die aber ihrer Natur nach eine gewisse Berechtigung haben könnten, näher einzugehen und ihre Gültigkeit für unsere Versuche zu prüfen. Wir schicken unseren Betrachtungen eine Tabelle voraus, welche die Resultate der ausgeführten Versuche in übersichtlicher Weise zusammenfasst.

Tabelle III.

Nr. des Versuchs	Bezeichnung des Parallelversuchs	Dauer des Versuchs	Dauer der Gaseinleitung	Gesammtmenge des eingeleiteten Gases
I.	Kohlenoxyd Leuchtgas [1]	1 Std. 13 Min. 1 „ 25 „	0 Std. 53 Min. 1 „ 15 „	12 Liter 48 „
II.	Kohlenoxyd Leuchtgas	1 Std. 23 Min. 1 „ 10 „	0 Std. 58 Min. 1 „ 5 „	14 Liter 50 „
III.	Kohlenoxyd Leuchtgas	0 Std. 34 Min. 1 „ 30 „	0 Std. 32 Min. 0 „ 40 „	7,4 Liter 36 „

Wir haben bei unseren Versuchen gewisse physikalische Factoren, die bei der Messung von Gasvolumina von grosser Wichtigkeit sind, ausser Acht gelassen. Es ist vor Allem festzustellen, ob die Vernachlässigung von Barometerstand und Temperatur bei Vergleichung unserer Gasvolumina nicht Fehler mit sich brachte, die das von uns gefundene Resultat illusorisch machen. Nun lehrt ein Blick auf eine der zur Benutzung bei Elementaranalysen entworfenen Tabellen, in denen die Gewichte eines Cubikcentimeters Stickstoffs bei verschiedenen Barometerständen und Temperaturen verzeichnet sind, dass eine Aenderung des Druckes um 10 mm Quecksilber das Gewicht erst in der zweiten Decimalstelle verändert. Dasselbe gilt von der Veränderung, welche ein Temperaturintervall von 5° C. hervorbringt. Ferner wirken Druck und Temperatur im entgegengesetzten Sinne auf das Gasvolumen ein. Von unseren Versuchen wurden die zusammengehörigen Parallelversuche an je zwei [2]) aufeinanderfolgenden Tagen angestellt, die keine auffallende Veränderung der Witterung, also auch gewiss keine Verschiedenheit des Barometerstandes und der Temperatur um die genannten Grössen darboten. Wir können also mit Bestimmtheit sagen, dass unsere Gasmessungen schwerlich mit einem grösseren Fehler als in der zweiten Decimalstelle behaftet sind, d. h., da wir in Litern maassen, die angegebenen Grössen sicher um weniger als 100 ccm unrichtig sind. Dass dies aber für das Gesammtresultat nicht in Frage kommen kann, liegt auf der Hand, zumal eine grössere Genauigkeit der Messung schon aus anderen Gründen schwerlich zu erzielen war.

Schwieriger ist es, die durch die verschiedenen Geschwindig-

1) Mit 9,7 Proc. Kohlenoxyd.

2) Es ist deshalb, was besonders betont sei, niemals von einem „nachfolgenden Einleiten von Leuchtgas“ die Rede gewesen, wie sich Kunkel in leicht misszuverstehender Weise in seiner Kritik ausdrückt.

keiten, mit denen Gase aus einer Oeffnung ausströmen, in unsere Versuche eingeführte Complication zu entwirren. Es gilt bekanntlich das Gesetz: Die Ausströmungsgeschwindigkeiten zweier Gase sind umgekehrt proportional den Quadraten aus dem specifischen Gewichten. Daher muss in einem Raum, in den sich Leuchtgas befindet, da dieses eine Gemenge von Gasen ist, die sehr verschiedene Dichtigkeit besitzen, durch raschere Diffusion der leichteren Gase die zurückbleibende Atmosphäre fortwährend procentisch reicher an den schwereren Bestandtheilen werden. Der specifisch leichteste und seiner Menge nach der Hauptbestandtheil des Leuchtgases ist der Wasserstoff. Das Kohlenoxyd, um von den übrigen Bestandtheilen zu schweigen, ist 13,5 mal schwerer als der Wasserstoff. Dieser wird also 3,7 mal rascher aus dem Käfig in das Ventilationsrohr ausströmen als das Kohlenoxyd. Auf den ersten Blick könnte es scheinen, als wäre hiermit in der That ein Moment gegeben, welches hinlänglich die in unseren Experimenten gefundene grössere Giftigkeit des Leuchtgases als seinem Gehalt Kohlenoxyd entsprach, zu erklären vermöchte. Allein die Sache ändert sich sofort, wenn wir eine weitere allgemeine Eigenschaft der Gase in Betracht ziehen, die kurz mit den Worten beschrieben wird: Gase drücken nicht auf einander. Daraus folgt, dass, wenn mehrere Gase durch eine Oeffnung strömen, die absolute Geschwindigkeit, mit der jedes einzelne ausströmt, lediglich abhängt von dem Druck, der Temperatur und seiner eigenen Dichte, es aber vollkommen gleichgültig ist, ob daneben ein oder mehrere Gase in Folge ihrer geringeren Dichte relativ rascher ausströmen. Nehmen wir zunächst davon Abstand, dass in unseren Leuchtgasversuchen die Hauptausflussöffnungen, aus denen die eingeleiteten Gase aus dem Käfig entweichen konnten, nämlich die Spalten, die in das Ventilationsrohr führten, sehr viel grösser waren als in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd. Setzen wir vielmehr voraus, dass in je zwei Parallelversuchen die genannte Ausströmungsöffnung gleichgross war, so wird in den Leuchtgasversuchen das Kohlenoxyd mit derselben absoluten Geschwindigkeit ausgeströmt sein, als in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd. Der Gehalt an diesem in der Käfigatmosphäre hing dann lediglich von den Geschwindigkeiten ab, mit denen das Kohlenoxyd in je zwei Parallelversuchen einströmte. Wir haben diese Geschwindigkeiten, ausgedrückt durch die Quantität von Kohlenoxyd, die pro Stunde in den Versuchsraum eingeleitet wurde, in folgender Tabelle verzeichnet.

Tabelle IV.

1. Nr. des Versuchs	2. Bezeichnung des Parallelversuchs.	3. Pro Stunde eingeleitete Literzahl CO	4. Dauer des Versuchs vom Beginn der Gaseinleitung bis zum Schluss.
I.	Kohlenoxyd	13,58	1 Std. 13 Min.
	Leuchtgas	3,73	1 „ 25 „
II.	Kohlenoxyd	14,48	1 Std. 23 Min.
	Leuchtgas	4,47	1 „ 10 „
III.	Kohlenoxyd	13,88	0 Std. 34 Min.
	Leuchtgas	5,24	1 „ 30 „

Man sieht, dass selbst unter der Voraussetzung, in den Leuchtgas- und den Kohlenoxydversuchen seien die Bedingungen für die Ausströmung des Kohlenoxyds aus dem Thierkäfig in das Abzugsrohr die gleichen gewesen, die Schnelligkeit, mit der das Kohlenoxyd in den Kohlenoxydversuchen in den Käfig einströmte, so erheblich viel grösser war als in den Versuchen mit Leuchtgas, dass der Procentgehalt an Kohlenoxyd in der Käfigatmosphäre bei den Kohlenoxydversuchen ausserordentlich viel rascher ansteigen musste, als in den Leuchtgasversuchen. Trotzdem aber war in letzteren die absolute Menge Kohlenoxyd, die zur Tödtung des Thieres nothwendig war, nur etwa $^1/_2$—$^1/_3$ so gross als in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd. Dass aber in den Leuchtgasversuchen das langsamere Einströmen des Kohlenoxydes nicht etwa durch eine entsprechend längere Dauer der Einleitung und der Vergiftung übercompensirt wurde, lehren die ebenfalls in Tabelle IV eingetragenen Zahlen [1]), welche die Zeit angeben, die von dem Beginn der Gaseinleitung bis zum Schluss der Versuche verstrich. Aber trotzdem das Kohlenoxyd rascher aus dem Käfig entweichen musste, bei gleichzeitig erheblich langsamerem Nachfliessen aus dem Gasometer, war die absolute Menge dieses Gases, die eine tödtliche Vergiftung hervorrief, in den Leuchtgasversuchen sehr viel geringer als

1) Bei Nr. III umfasste allerdings der Versuch mit Leuchtgas eine sehr viel längere Zeitdauer als der Versuch mit reinem Kohlenoxyd. Es muss aber bemerkt werden, dass der grössere Theil dieses Zeitraums durch die Erholung des Thieres von der Vergiftung ausgefüllt wurde. Die Dauer der Gaseinleitung wich, wie aus Tabelle III, Stab 4 zu ersehen ist, in den beiden Parallelversuchen nicht in demselben Maasse von einander ab. Ich finde in diesem Versuch die auch sonst von mir gemachte Beobachtung bestätigt, dass im Gegensatz zu der kurzen Frist, in der sich Thiere selbst von einer schweren Kohlenoxydvergiftung erholen, die Genesung nach einer Leuchtgasvergiftung einen viel langsameren Verlauf nimmt.

in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd. Welche Ueberlegungen, die er nicht mittheilt, Kunkel zu den Schluss führen konnten, dass in unseren Leuchtgasversuchen: „Die Bedingungen für länger dauernde und gleichmässige Aufnahme gewisser Kohlenoxydmengen günstiger (als in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd) liegen“, ist uns vollkommen unbegreiflich.

Die ausgeführten Betrachtungen scheinen mir vollauf zu genügen, um jeden aus den rein physikalischen Bedingungen unserer Experimente hergeleiteten Einwand gegen den von uns gezogenen Schluss, dass das Leuchtgas ausserordentlich viel giftiger war als seinem Gehalt an Kohlenoxyd entsprach, als unberechtigt zu erweisen. Dagegen haben wir noch eine auf biologischem Gebiete liegende Ungenauigkeit unserer Versuche zu berühren. Als Maass der Giftigkeit von reinem Kohlenoxyd und Leuchtgas sollte in unseren Versuchen ein und dieselbe Wirkung gelten, welche jedes der beiden Gase auf ein und dasselbe Thier hervorbrachte. Diese Wirkung war die tödtliche Vergiftung, welche aber doch nur ein Mal wirklich effectuirt werden konnte, während man in dem Parallelversuch sich nur mehr oder weniger diesem Enderfolg näherte. Somit ist in den Versuchen, in denen das Thier nicht einer tödtlichen Vergiftung erlag, von dem betreffenden Gase weniger gebraucht worden, als diejenige Menge gewesen wäre, die zum Vergleich hätte dienen sollen. Daher ist in den Versuchen I und II die angegebene Menge von reinem Kohlenoxyd sicher unter derjenigen geblieben, die mit der verbrauchten Menge Leuchtgas in Vergleich zu setzen war. Ferner ist man nicht im Stande nur gerade genau so viel von dem giftigen Gase einzuleiten als zur Tödtung des Thieres ausreichend gewesen wäre. Man wird vielmehr stets etwas über das Ziel hinausschiessen. Beide Momente bewirken, dass die in Versuch I und II aus der Gesammtmenge der verbrauchten Gase berechnete grössere Giftigkeit des Leuchtgases im Verhältniss zum Kohlenoxyd in Wirklichkeit einen höheren Grad hatte als aus den Zahlen zu ersehen ist. In Versuch III waren die Parallelversuche in umgekehrter Reihenfolge als in den beiden anderen Versuchen angeordnet. Das Thier wurde hier statt mit Leuchtgas mit reinem Kohlenoxyd zu Tode vergiftet. Aus dem oben Gesagten folgt, dass also in diesem Falle mehr Kohlenoxyd und weniger Leuchtgas als dem wahren Verhältniss entsprach, gemessen wurde. Demnach hätte die Zahl, welche ausdrückt, um wie viel grösser die Giftigkeit des Leuchtgases war als die des in ihm enthaltenen Kohlenoxydes, grösser sein müssen als die in Versuch I

und II gefundenen. Statt dessen ist sie gerade die kleinste von den drei Werthen. Diese Erscheinung findet wohl am leichtesten ihre Erklärung in der Annahme, dass das Leuchtgas zu verschiedenen Zeiten einen verschieden hohen Gehalt an jenen neben dem Kohlenoxyd verderblich wirkenden Stoffen aufwies. Aber wie dem auch sein mag, jedenfalls zeigte sich auch in dem letzten Versuch ebensogut wie in den beiden anderen das Leuchtgas ausserordentlich viel giftiger als seinem Kohlenoxydgehalt entsprach. Als absolute Werthe dieses Verhältnisses sind natürlich die aus den Gesammtmengen der verbrauchten Gase berechneten Zahlen nicht anzusehen. Diese Zahlen sollen nur eine Form sein, in der das Resultat unserer Versuche in anschaulicher Weise zum Bewusstsein gebracht wird. Es konnte dies auch mittelst anderer Zahlen ebensogut erreicht werden, z. B. mit den Verhältnisszahlen der in Tabelle IV Stab 3 eingetragenen Werthe.

Es bedarf kaum eines Beweises, dass die Bestimmung des Kohlenoxydgehaltes in einer Probe der Käfigluft am Schluss der Versuche keineswegs, wie Kunkel zu meinen scheint, einen besseren Aufschluss über die relative Giftigkeit von Leuchtgas und reinem Kohlenoxyd geliefert hätte, als die von uns angewandte Vergleichung der zu den Vergiftungen verbrauchten Gasvolumina. Wir wären, dem Rathe Kunkel's folgend, in denselben Fehler wie Biefel und Poleck [1] verfallen, die bei einer im Uebrigen ganz analogen Versuchanordnung wie die unsrige, auf diese Weise den Minimalgehalt an Kohlenoxyd in der Atmosphäre, der eben hinreichte, ein Thier zu tödten, auszumitteln gedachten. Ihre Versuchsthiere, Kaninchen, befanden sich in einem Drahtkäfig auf einem Tisch, der in einem abgegrenzten, aber nicht hermetisch verschlossenen Raume stand, in den von aussen die Gase eingeleitet oder worin, wie bei den Versuchen mit Kohlendunst, durch hineingestellte Windöfen mit glühenden Holzkohlen die giftigen Dämpfe entwickelt wurden. Gegen Schluss des Versuches, meist unmittelbar vor oder kurz nach dem Tode des Thieres, wurden mehrere Luftproben aus dem Versuchsraum aspirirt und der Analyse unterworfen. Der gefundene Procentgehalt an Kohlenoxyd sollte als ein gewisser Maassstab dafür gelten, bis zu welchem Grade die Atmosphäre mit jenem giftigen Gase verunreinigt sein darf, ehe sie gefährliche Wirkungen ausübt. Es ist leicht einzusehen, zu welchen falschen Ergebnissen dieses Verfahren führen musste; denn die in den aspirirten Luftproben enthaltene Menge von Kohlenoxyd stellte doch nur den momentan in der Käfigluft herrschenden Pro-

1) Biefel u. Poleck, Zeitschr. f. Biologie. 16. 279 (1880).

centgehalt an diesem Gase dar, der sich aber sofort änderte und zwar erhöhte, wenn man mit der Zuleitung fortfuhr, dagegen erniedrigte, wenn die Gaszufuhr abgebrochen wurde, in keinem Falle aber als ein auch nur annähernd selbst für eine kurze Frist des Versuches gültiger Mittelwerth betrachtet werden konnte. Noch unbrauchbarer machte die gewonnenen Zahlen ein anderer Umstand. Denn natürlich verstrich von dem Zeitpunkt, in dem durch Einleiten des giftigen Gases die Käfigluft bereits mit einer solchen Menge Kohlenoxyd beladen war, als vollkommen hingereicht hätte, um das Thier zu tödten, bis zum Eintritt dieser Wirkung ein längerer oder kürzerer Zeitraum. In diesem stieg aber, da die Gaszufuhr fortdauerte, der Kohlenoxydgehalt weit über jene zur Tödtung gerade nothwendige Grenze hinaus. Die Analyse der am Schluss der Versuche entnommenen Luftproben musste also Werthe ergeben, die ganz erheblich von den richtigen abwichen. Um den in Wahrheit gültigen Zahlen mehr oder weniger nahe zu kommen, hätte man die der Analyse unterworfenen Luftproben zu einer Zeit entnehmen müssen, in der das Versuchsthier bereits bedenkliche Vergiftungssymptome darbot, die vielleicht den Tod herbeiführen konnten. Gleichzeitig hätte man allerdings die Gaszufuhr abbrechen und mit der Möglichkeit rechnen müssen, dass der Kohlenoxydgehalt der Atmosphäre durch Diffusion erheblich gesunken und eine Erholung des Thieres eingetreten wäre. Für den Fall aber, dass das Thier dennoch zu Grunde ging, konnte man mit um so grösserer Bestimmtheit die gefundene Kohlenoxydzahl als den gesuchten Grenzwerth ansehen. Um aber aus der Steigerung der Vergiftungssymptome schon im Voraus abschätzen zu können, ob sie im weiteren Verlaufe den Tod herbeiführen werden oder nicht, sind Kaninchen, deren sich Biefel und Poleck bedienten, die schlechtesten Versuchsthiere; denn diese Thiere, ganz anders als Hunde, erbrechen weder bei Einathmung von Kohlenoxyd, noch zeigen sie heftige Krampferscheinungen. Nur durch stetig vermehrte Dyspnoe und allmählich eintretenden Sopor liefern die in einer kohlenoxydhaltigen Atmosphäre athmenden Kaninchen dem Beobachter Anhaltspunkte zu einer ungefähren Abschätzung des Vergiftungsgrades. Wäre eine solche Beurtheilung, die den richtigen Moment erspähte, in dem die Gaszufuhr unterbrochen und die zur Analyse dienenden Luftproben aspirirt werden mussten, schon bei Beobachtung aus allernächster Nähe sehr schwierig gewesen, so war sie in den Fällen von Biefel und Poleck ganz und gar unmöglich. Denn wie diese Experimentatoren ausdrücklich angeben, war es ein schlecht be-

leuchteter Theil des Laboratoriums, in dem sich ihr Versuchraum befand und innerhalb desselben der Tisch, auf dem der Thierkäfig stand, so weit nach hinten gerückt, dass sie die einzelnen Vergiftungssymptome, die ihre Kaninchen darboten, Schritt für Schritt meistens nur mit dem Opernglas in der Hand verfolgen konnten[1]).

Ich will, um einige Betrachtungen daran zu knüpfen, die von den genannten Autoren mit Leuchtgas und reinem Kohlenoxyd angestellten Experimente kurz besprechen.

I. Versuche mit Leuchtgas.

Nr. 1. Kräftiges, munteres Kaninchen.

10 h. 20 m. Beginn des Versuchs.

12 h. 32 m. Das Thier liegt scheintodt da. Der Versuch wird beendigt, und es werden Luftproben aspirirt, deren Analyse ergab = 0,20 Proc. CO.

2 h. Das Thier hat sich wieder vollkommen erholt.

Nr. 2. Kaninchen a = 1437 g, Kaninchen b = 1674 g.

10 h. 55 m. Beginn des Versuchs. Die Zuleitung des Leuchtgases erfolgt von 2 Gashähnen aus.

12 h. 02 m. Vollkommene Asphyxie des Kaninchens a.

Von 12 h. an Entnahme der Luftproben mit einem Gehalt von 1,48 Proc. CO.

12 h. 25 m. Kaninchen a todt.

12 h. 30 m. Bei Kaninchen b, das bis dahin vollkommen ruhig da sass, treten Krämpfe auf.

12 h. 45 m. Legt sich auf eine Seite und bleibt so liegen.

4 h. Kaninchen b todt. Aspiration von Luftproben mit einem Gehalt von 0,53 Proc. CO.

Bezüglich der Zuleitung des Gases wird bemerkt, dass von 12 h. 55 m. bis 2 h. 30 m. einer der Gashähne geschlossen war und erst dann wieder geöffnet wurde.

II. Versuche mit reinem Kohlenoxyd.

Das Kohlenoxyd war aus Oxalsäure dargestellt und durch Waschen mit Kalilauge von Kohlensäure befreit.

Nr. 1. Kaninchen, 1392 g.

10 h. 50 m. Beginn des Versuchs.

12 h. 20 m. Das Thier liegt reactionslos da bis zum späten Abend.

5 h. Aspiration von Luftproben, die 0,04 Proc. CO enthielten. Das Thier erholt sich später wieder.

Nr. 2. Kaninchen, Gewicht nicht angegeben.

10 h. 35 m. Beginn des Versuches.

12 h. 23 m. Aspiration der 1. Luftprobe mit 1,94 Proc. CO.

---

1) L. c. S. 286.

12 h. 37 m. Kaninchen todt. Aspiration der 2. Luftprobe mit 1,54 Proc. CO.

Nr. 3. Kaninchen von 1535 g.

11 h. 10 m. Beginn des Versuchs.

11 h. 20 m. Wegen heftiger Vergiftungssymptome wird die Zuleitung des Gases gemässigt.

11 h. 35 m. Das Thier ist todt.

Da über die Zeit, zu welcher die Luftprobe entnommen wurde, nichts bemerkt ist, so wird dies wohl beim Tode des Thieres erfolgt sein. Die Analyse ergab = 1,65 Proc. CO.

Nr. 4. Kaninchen, 2100 g schwer.

11 h. 40 m. Beginn des Versuches.

11 h. 50 m. Luftprobe aspirirt, enthielt = 1,02 Proc. CO.

Das bald darauf herausgenommene Thier liegt Anfangs gelähmt da, schlaff und empfindungslos.

Die in den angeführten Experimenten verzeichneten Procentgehalte an Kohlenoxyd, die als Grenzwerthe für die tödtlich wirkende Menge dieses Gases betrachtet werden sollten, sind erheblich höher als die Zahlen, die andere Autoren gefunden haben. Von diesen, um nur einen anzuführen, zeigte Gruber[1]) drei Jahre nach der Publication von Biefel und Poleck, dass Kaninchen bei einem Procentgehalt von 0,4 Proc. CO in der Luft in $^1/_2$—1 Stunde zu Grunde gehen. Sinkt die Menge Kohlenoxyd auf 0,4—0,2 Proc., so werden die Thiere zwar betäubt, aber auch innerhalb vieler Stunden nicht getödtet. Eine Atmosphäre mit 0,2 und weniger Procent Kohlenoxyd können Kaninchen stundenlang athmen, ohne betäubt zu werden. Gruber liess seine Kaninchen, in einem nach dem Princip des Pettenkofer'schen Respirationsapparates gebauten Käfig athmen, durch den die mit Kohlenoxyd gemischte Luft in gleichmässigem Strom hindurchzog. Es war somit Sorge getragen, dass die Luft, welche die Kaninchen athmen mussten, während der Versuchsdauer einen annähernd constanten Gehalt von Kohlenoxyd besass. Kann man demnach aus der von Gruber benützten Versuchsanordnung nicht den geringsten Zweifel an der Richtigkeit der von ihm gefundenen Zahlen herleiten, so werden diese noch überzeugender durch ihre mehr als befriedigende Uebereinstimmung mit den sozusagen von der Theorie geforderten Werthen. Denn es ist einerseits festgestellt worden[2]), dass ca. 70 Proc. des Blutfarbstoffes mit Kohlenoxyd gesättigt sein müssen, ehe der Tod eintritt,

1) Gruber, Archiv f. Hygiene. I. 145 (1883).

2) Welzel, Verhandl. der physikal.-med. Gesellsch. Würzburg 1889. 90. Dreser, Dieses Archiv. 29. 120 (1891).

andererseits ist von Hüfner[1]) wiederholt untersucht worden, welche relative Sättigung mit diesem Gase eine wässrige Blutfarbstofflösung je nach dem Kohlenoxydgehalt der mit ihr in Berührung befindlichen Luft darbietet. Aus den von Hüfner mitgetheilten Tabellen ist zu ersehen, dass 0,3—0,4 Proc. Kohlenoxyd in der Luft genügen, um 70 Proc. des Hämoglobins zu sättigen.

Biefel und Poleck fanden dagegen in ihren Versuchen mit reinem Kohlenoxyd den tödtlichen Procentgehalt dieses Gases zu 1,94, 1,54 und 1,65 Proc., während eines ihrer Kaninchen, das 10 Minuten lang eine Luft mit 1,04 Proc. CO geathmet hatte, zwar gelähmt, aber sehr bald wiederhergestellt wurde. Es ist bereits eingehend auseinandergesetzt worden, welchem Fehler ihrer Versuchsanordnung ihre viel zu hohen Zahlen Biefel und Poleck zuzuschreiben haben. Wie wenig sie überdies auf ein gleichmässiges Einströmen des Gases in den Versuchsraum, wodurch ein stetiges Ansteigen des Kohlenoxydgehaltes hätte erfolgen müssen, Bedacht genommen haben, geht deutlich aus den Zahlen des Kohlenoxydversuches Nr. 2 hervor. Hier war um 12 Uhr 23 Minuten der Kohlenoxydgehalt 1,94 Proc., um 12 Uhr 37 Minuten, also knapp 1/4 Stunde später 1,54 Proc.

Noch auffallender ist in dem Leuchtgasversuch Nr. 2 der Umstand, dass das eine der beiden Kaninchen bei einem Kohlenoxydgehalt von 1,48 Proc. verendete, während das andere bis dahin in derselben Luft ohne die geringsten Vergiftungserscheinungen verweilte, später aber bei einem Kohlenoxydgehalt von nur 0,53 Proc. zu Grunde ging. Die beiden Autoren machten nicht den geringsten Versuch, für diese paradoxe Erscheinung eine Erklärung zu finden. Sie verwerfen vielmehr stillschweigend die zweite Zahl, die doch dem wahren Werthe, wie wir heute wissen, sehr viel näher kommt als die anderen, und schliessen aus ihren Leuchtgasversuchen: „dass das Kohlenoxyd sich bis zu 1,5 Proc. der Athemluft vermehrt, ehe die Mischung letal wird“[2]).

Die Zahlen von Biefel und Poleck, trotzdem sie bald ein Vierteljahrhundert in der Literatur mitgehen, ohne eine sachgemässe Kritik erfahren zu haben, sind also nicht geeignet, für die Beurtheilung der Frage, welcher Gehalt an Kohlenoxyd in der Atmosphäre mindestens vorhanden sein muss, um tödtlich zu sein, eine brauchbare Unterlage zu liefern. Fast kann man daran zweifeln,

1) Hüfner, Journal f. pract. Chemie. 30. 68 (1884) und dieses Archiv. 48. 87 (1902).

2) L. c. S. 340.

ob bei der grossen Differenz je zweier in ein- und demselben Versuch ermittelter Werthe (cf. Leuchtgasversuch Nr. 2) diesen wenigstens insofern eine relative Richtigkeit zugesprochen werden darf, dass es einen Sinn hätte, die Ergebnisse der Leuchtgasversuche mit denen der Kohlenoxydversuche zu vergleichen. Thun wir dies aber, so sehen wir sofort, dass auch in den Versuchen von Biefel und Poleck das Leuchtgas sich giftiger erwies, als seinem Gehalt an Kohlenoxyd entsprach. In den Leuchtgasversuchen war die Atmosphäre tödtlich bei 1,48 und 0,53 Proc. Kohlenoxyd, in den Versuchen mit reinem Kohlenoxyd waren für den gleichen Enderfolg erforderlich 1,94, 1,54 und 1,65 Proc. Berechnen wir die Mittelzahlen, so finden wir für die Leuchtgasversuche 1,06 Proc., für die Versuche mit reinem Kohlenoxyd 1,71 Proc. Dabei ist ferner zu beachten, dass die grössere der beiden Leuchtgaszahlen kleiner ist als die kleinste Kohlenoxydzahl, die kleinere der beiden Leuchtgaszahlen aber nur den dritten Theil der kleinsten Kohlenoxydzahl ausmacht.

Noch deutlicher ist der Unterschied in der Giftigkeit des Leuchtgases (bezogen auf seinen Kohlenoxydgehalt) und des reinen Kohlenoxydes in denjenigen Versuchen, in denen die Thiere nicht zu Grunde gingen. In dem Kohlenoxydversuch Nr. 4 athmete ein Kaninchen 10 Minuten lang eine Atmosphäre, die am Schluss des Versuches 1,02 Proc. Kohlenoxyd enthielt. Es war dann „anfangs" gelähmt. In dem Leuchtgasversuch Nr. 1 blieb das Thier nach 10 Minuten scheintodt liegen. Die Analyse der aspirirten Luftprobe ergab dann einen Gehalt von 0,2 Proc. Kohlenoxyd. Der Vergleich dieser beiden Zahlen 1,02 und 0,2 würde für das Leuchtgas eine 5 mal grössere Giftigkeit, als seinem Gehalt an Kohlenoxyd entsprach, ergeben.

Auch in den Experimenten von Gruber zeigten Kaninchen in einer Atmosphäre mit 0,2 Proc. Kohlenoxyd schwere Vergiftungserscheinungen, aber nicht nach 10 Minuten, sondern nach mehreren Stunden. In einem Versuch mit 0,20 Proc. Kohlenoxyd lag das Kaninchen nach 6 Stunden auf der Seite, aber nicht asphyktisch. Besonders lehrreich ist Gruber's Versuch Nr. 6[1]), der deshalb hier angeführt sein mag.

Kleines, graues Kaninchen, 1348 g schwer.

9 h. 30 m.—12 h. 30 m. ,also 3 Stunden athmet es in einer Atmosphäre mit 0,263 Proc. CO.

1) L. c. S. 154.

12 h. Reagirt nicht mehr auf Klopfen, Kopf zur Seite auf die Unterlage gesunken.

12 h. 30 m.—3 h. 30 m. (3 Stunden) athmet es in einer Atmosphäre mit 0,227 Proc. CO.

3 h. 30 m. Das Thier fängt an zu schwanken.

3 h. 30 m.—5 h. 30 m. (2 Stunden) athmet es in einer Atmosphäre mit 0,288 Proc. CO. Taumelt wie berauscht, macht 95 Respiration in der Minute.

5 h. 30 m.—6 h. 15 m. (45 Minuten) athmet es in einer Atmosphäre mit 0,4 Proc. CO. Dann wird das Thier herausgenommen. Es vermag nicht zu laufen, vorwärts gestossen taumelt es und fällt auf die Seite.

Vergleiche ich die Angaben von Gruber mit dem Ergebniss des Leuchtgasversuches Nr. 1 von Biefel und Poleck, wonach ihr Kaninchen schon nach 10 Minuten „scheintodt" war, während die Atmosphäre, in der es sich befand, am Ende dieses Zeitraumes nur 0,2 Proc. Kohlenoxyd, im Verlaufe des grösseren Theiles dieser kurzen Frist ganz gewiss aber noch weniger enthielt, so scheint mir die Behauptung nicht allzu kühn, es sei in diesem Falle das Kaninchen nicht durch das Kohlenoxyd, sondern durch einen anderen Bestandtheil des Leuchtgases so schwer vergiftet worden.

Uebrigens erkannten auch schon Biefel und Poleck selbst, dass der tödtliche Gehalt an Kohlenoxyd in der Luft in ihren Versuchen mit Leuchtgas geringer war, als in denen mit reinem Kohlenoxyd. Sie sagen zwar bei Zusammenfassung ihrer Ergebnisse [1]) zu Beginn: „Wenn man nach allen Umständen auch berechtigt ist, den Verlauf der Leuchtgasvergiftung lediglich auf die Wirkung des Kohlenoxyds zu beziehen, so zeigte sich doch eine kleine Modification in den Symptomen". Sie führen dann weiter aus, dass bei Vergiftung mit reinem Kohlenoxyd als constantes Initialsymptom eine ihrer Meinung nach auf Lähmung des Herzens und der peripheren Gefässe beruhende Erweiterung der peripheren Gefässe beobachtet wurde und schliessen daran eine Betrachtung, deren Gedankengang sich mir auch nach anhaltendem und anstrengendem Nachdenken nicht hat erschliessen wollen: „In der Leuchtgasvergiftung fehlt dasselbe (nämlich Initialsymptom) oder ist nur sehr gering ausgeprägt. Die Zuleitung von reinem Kohlenoxyd in atmosphärische Luft scheint mithin stärker und directer auf das Herz zu wirken, was auch aus den für die tödtliche Wirkung nothwendigen grösseren Dosen hervorgeht, als wenn es in der Mischung mit Leuchtgas angewendet wird, wo kleinere Dosen als Maxima der tödtlichen Wirkung genügen".

---

1) L. c. S. 358.

Zum Schluss aller seiner Einwendungen gegen die Brauchbarkeit der von Frau Ferchland und mir ausgeführten Experimente glaubt uns Kunkel noch besonders zu treffen durch den Hinweis auf: „Die sorgfältigen Experimentaluntersuchungen, die zur Aufklärung der Leuchtgasvergiftung schon ausgeführt sind". Wie zahlreich sind denn diese „sorgfältigen Experimentaluntersuchungen" und an welchen Orten finden sie sich beschrieben? So häufig mit Kohlenoxyd an Thieren experimentirt und dabei oft eine und dieselbe Thatsache wiederholten Beweises und erneuter Entdeckung für würdig erachtet worden ist, so ausserordentlich selten sind Vergiftungsversuche mit Leuchtgas ausgeführt worden.

Zwei Wege führen zu einer exacten Entscheidung der Frage, ob die Vergiftung mit Leuchtgas lediglich eine Vergiftung mit Kohlenoxyd sei oder nicht. Man bringt Thiere in eine mit Leuchtgas oder mit reinem Kohlenoxyd vermischte Atmosphäre und beobachtet einen gleichen Endeffect und zwar am besten, weil am deutlichsten, die tödtliche Wirkung. Die in beiden Fällen zur Wirksamkeit gelangten Kohlenoxydmengen müssen, wenn die allgemein gültige Vorstellung richtig ist, annähernd gleich sein. Die Vergleichung der zu demselben Effect nothwendigen Kohlenoxydmengen kann entweder so geschehen, wie in den Versuchen von Frau Ferchland und mir oder durch exacte Bestimmung des Kohlenoxydgehaltes der Atmosphäre, die zu den Vergiftungsversuchen diente. In diesem Falle kann man aber nur dann einwandsfreie Resultate erwarten, wenn, wie in den Versuchen von Gruber, die Bedingungen derart sind, dass während der ganzen Versuchsdauer in der Käfigluft ein gleichmässiger Gehalt an Kohlenoxyd vorhanden ist. Trifft dies aber nicht zu, wie in unseren Versuchen und denen von Biefel und Poleck, so hat eine Kohlenoxydbestimmung in einer am Schluss des Versuches entnommenen Luftprobe keinen besonderen Werth. Die Arbeit von Biefel und Poleck ist auch nur deshalb so eingehend von uns besprochen worden, weil sie, bis auf die unserige, die einzige ist, in der Parallelversuche unter Berücksichtigung quantitativer Beziehungen mit Leuchtgas und reinem Kohlenoxyd mitgetheilt werden.

Noch ein zweiter Weg führt zur Entscheidung darüber, ob die Vergiftung mit Leuchtgas im Wesentlichen nur von seinem Kohlenoxydgehalt abhängt oder nicht. Nachdem festgestellt ist, dass das Kohlenoxyd lediglich durch die Herabsetzung der respiratorischen Capacität des Blutes und zwar bis auf 30 Proc. ihres physiologischen Werthes tödtet, kann man als einzigen exacten Beweis dafür, dass

im concreten Falle die tödtliche Wirkung einer Leuchtgasvergiftung lediglich dem Kohlenoxyd zuzuschreiben sei, die genau zu ermittelnde Thatsache betrachten, dass im Blute des Opfers etwa 70 Proc. des Blutfarbstoffes mit Kohlenoxyd gesättigt sind. In dieser strengen Formulirung ist die Frage nach der möglichen oder wahrscheinlichen Identität von Leuchtgas- und Kohlenoxydvergiftung bisher nicht einmal gestellt, geschweige denn ein Versuch gemacht, sie zu beantworten. Die „sorgfältigen Experimentaluntersuchungen, die zur Aufklärung der Leuchtgasvergiftung ausgeführt sind", fehlen also in dieser Hinsicht vollkommen.

Was die Casuistik der Leuchtgasvergiftung betrifft, so ist man stets bei dem qualitativen Nachweis des Kohlenoxyds im Blute stehen geblieben. Erst in einem der letzten Jahre wurde von englischer Seite im Blute einiger Personen, die durch Leuchtgasvergiftung zu Grunde gegangen sind, quantitative Kohlenoxydhämoglobinbestimmungen ausgeführt. Von diesen ergab eine für den Sättigungsgrad des Hämoglobins mit Kohlenoxyd eine weit unter jenem tödtlichen Grenzwerth von 70 Proc. gelegene Zahl. Uebrigens war die angewandte Bestimmungsmethode keineswegs sehr genau und ergab unzweifelhaft höhere Zahlen als der Wirklichkeit entsprachen. Ferner war in jenen Fällen das schuldige Leuchtgas ausserordentlich reich an Kohlenoxyd. Es ist aber klar, dass die neben dem Kohlenoxyd in Betracht kommenden Gifte um so weniger deutlich ihre Wirkung zur Geltung bringen können, je grösser die Menge des gleichzeitig anwesenden Kohlenoxydes ist. Schliesslich ist es meines Erachtens, wie bei allen toxicologischen Experimenten mit Stoffen, die keine einheitlichen chemischen Substanzen sind, ganz selbstverständlich, dass die gewonnenen Resultate sich zunächst nur auf das angewandte Präparat beziehen, in unserem Falle also die von Frau Ferchland und mir erhaltenen Ergebnisse vollkommen Gültigkeit nur für das von uns benützte Leuchtgas haben können. Aber insofern allerdings gestatten diese Ergebnisse eine prinzipielle Verallgemeinerung, als selbst ein einziger Fall von tödtlicher Leuchtgasvergiftung, der nicht lediglich auf die Wirkung des Kohlenoxyds zurückgeführt werden kann, die herkömmliche Meinung von der constanten Identität von Leuchtgas- und Kohlenoxydvergiftung widerlegt. Eine eingehende Besprechung der oben berührten Leuchtgasvergiftungen aus der englischen Literatur bleibt der Doctordissertation von Frau Ferchland vorbehalten. Dort werden auch die Resultate eines anderen englischen Autors angeführt werden, aus denen zu ersehen ist, wie beträchtlich auch in menschlichem

Blute nach tödtlicher Vergiftung mit Kohlenoxyd der Gehalt an diesem Gase sein kann, ein Befund, der sich in schönster Uebereinstimmung mit Experimenten befindet, die in England und Italien an lebenden Menschen mit reinem Kohlenoxyd ausgeführt worden sind, und in denen die Versuchsindividuen im Gegensatz zu der verbreiteten und auch von Kunkel getheilten Vorstellung von der besonders grossen Empfindlichkeit des Menschen gegen Kohlenoxyd, eine geradezu überraschend starke Widerstandskraft gegen die Wirkungen dieses Gases offenbarten. Auch diese Thatsachen sollen in der Doctordissertation der Frau Ferchland ausführlich referirt werden.

Nach Allem, was in dieser Abhandlung bisher auseinandergesetzt ist, kann ich mich nicht dazu verstehen, mit Kunkel die von Frau Ferchland und mir ausgeführten Versuche an Hunden, für völlig unbrauchbar zu erklären. Aber freilich ist es wünschenswerth, den aus jenem Versuch abgeleiteten Schluss auch auf andere Weise experimentell zu begründen. Dazu wäre es am zweckmässigsten, festzustellen, welcher Grad von Sättigung mit Kohlenoxyd das Blut nach tödtlicher Leuchtgasvergiftung zeigt. Ich gedachte mich zu diesem Zwecke der spectrophotometrischen Methode zu bedienen. Allein der Bau eines in Tübingen bestellten Hüfner'schen Spectrophotometers zögerte sich bis gegen Ende des Winters hinaus, so dass ich meine Absicht bisher nicht ausgeführt habe. Da ich aber Kunkel's Angriffe, die sich gegen unsere vorläufige Mittheilung richteten, nicht länger unerwidert lassen wollte begnüge ich mich für jetzt mit dieser Zurückweisung der gegen die Versuche von Frau Ferchland und mir erhobenen Einwände stelle indess die Mittheilung weiterer entscheidender Versuche an Warmblütern für die nächste Zeit in Aussicht.

Unseren Froschversuchen sucht Kunkel jede Beweiskraft durch die Behauptung zu entziehen, dass unsere Kohlenoxydfrösche unmöglich so lange, wie wir angeben, in reinem Kohlenoxyd gelebt haben können. Denn, wenn auch das Sauerstoffbedürfniss der Frösche sehr gering sei, so könnten sie doch nicht längere Zeit in absolut sauerstofffreier Atmosphäre leben. Freilich kommt dabei wesentlich die Temperatur in Betracht. Aubert[1]) giebt darüber nach zahlreichen eigenen Versuchen an: „Bei niedriger Temperatur, unter 15°, vergehen Tage oder viele Stunden, ehe die Bewegungsfähigkeit aufhört, bei höherer Temperatur, über 20°, nur wenig über eine Stunde oder auch Minuten." Frau Ferchland und ich haben

1) Aubert, Pflüger's Archiv. 26. 293. 1881.

über die Temperatur des Versuchsraumes nichts angegeben, ich kann aber versichern, dass sie gewiss nicht über 14° R. [= 17,5° C.) hinausgegangen ist. Bei dieser Temperatur ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass Frösche selbst in sauerstofffreiem Medium einige Stunden aushalten. Da wir aber das angewandte Kohlenoxyd nicht speciell darauf hin geprüft haben, so ist es freilich nicht ausgeschlossen, dass es Sauerstoff, aber sicherlich nur in sehr geringer Menge, enthalten habe. Es mag dadurch immerhin in unseren Versuchen die Giftigkeit des Leuchtgases im Verhältniss zum Kohlenoxyd grösser erschienen sein, als der Wirklichkeit genau entsprach. Die prinzipielle Richtigkeit unserer Beobachtung braucht aber darum noch nicht bestritten zu werden. Ja sie wird sogar auf das Schönste durch Versuche bestätigt, die Kunkel selbst, um uns zu widerlegen, angestellt hat. Kunkel hielt bei einer Temperatur von 19—22° (also höher als in unseren Versuchen) Frösche einige Zeit in vollkommen sauerstofffreier Atmosphäre. In reinem Stickstoff waren die Thiere nach 1½—2 Stunden bewegungslos und „scheintodt" (also nicht todt). Bei einem Frosch, der in reines Kohlenoxyd gebracht war, sistirte nach 1 Stunde die Athmung, das Herz schlug noch. Wie lange das Thier noch gelebt hätte, wenn Kunkel es noch länger in der Kohlenoxydatmosphäre gelassen hätte, kann man natürlich nicht wissen. Schliesslich wurde ein Frosch in sauerstofffreies Leuchtgas gebracht, dass 8,8 Proc. Kohlenoxyd enthielt. Nach 50 Minuten waren Athem- und Herzthätigkeit vollkommen erloschen. Woran ist denn nun dieser Leuchtgasfrosch zu Grunde gegangen? An dem Sauerstoffmangel nicht, denn in sauerstofffreiem Stickstoff lebten Frösche doppelt bis dreimal so lange als der Leuchtgasfrosch und waren dann nicht todt, sondern „scheintodt". Auch durch das Kohlenoxyd kann der Leuchtgasfrosch nicht getödtet worden sein; denn in reinem Kohlenoxyd lebte ein Frosch eine Stunde lang und war dann immer noch nicht todt. Also auch in diesen Versuchen von Kunkel erwies sich Leuchtgas mit nur 8,8 Proc. Kohlenoxyd deutlich giftiger auf Frösche als reines Kohlenoxyd. Aber auch in qualitativer Hinsicht zeigte die Leuchtgasvergiftung des Frosches deutliche Verschiedenheit von der Wirkung des Kohlenoxyds und des reinen Sauerstoffmangels. Kunkel schreibt darüber, „dass die Thiere (im sauerstoffreinen Leuchtgas) manchmal leichte Zuckungen, auch deutliche Krämpfe im Nacken, an den Beinen hatten, ähnlich wie die Krämpfe bei Chorea, was bei den Fröschen im Stickstoff und im Kohlenoxyd nicht beobachtet wurde." Wer unsere Versuche daraufhin durchliest, wird finden, dass auch unsere Leuchtgasfrösche

schon nach einem Aufenthalt von wenigen Minuten in der giftigen Atmosphäre eigenthümliche krampfhafte Bewegungen ausführten.

Um die fehlerhafte Complication, an denen unsere Leuchtgasversuche mit Fröschen litten, auszuschalten, war nichts weiter nöthig, als dieselben Versuche bei einer Temperatur zu wiederholen, bei der nachweislich selbst in vielen Stunden der Mangel an Sauerstoff Frösche nicht in wahrnehmbarer Weise schädigt. Diese neuen Versuche mit luftfreiem Leuchtgas wurden bei einer Temperatur von 8—10° C. ausgeführt. In allen Fällen lagen die Thiere in 2—3 Stunden reactionslos da, während die willkürlichen Bewegungen schon sehr viel früher aufgehört hatten. Ich führe einige Versuchsbeispiele an:

Nr. 1. Rana esculenta.

Luftfreies Leuchtgas. Temperatur = 10° C.

4 h. 40 m. Beginn des Versuches.

4 h. 45 m. Streicht sich mit den Vorderpfoten über den Kopf. Hat eine Zeit lang die Augen geschlossen. Starke Schleimsecretion. Athmung aussetzend. Krampfhafte Streckung.

5 h. 30 m. Sitzt schon eine ganze Weile regungslos da Eigenthümliche fibrilläre Muskelzuckungen.

7 h. Wird aus dem Glas herausgenommen. Reflexlos.

Nr. 2. Rana esculenta.

Luftfreies Leuchtgas. Temperatur = 8° C.

12 h. 10 m. Beginn des Versuchs.

1 h. Sitzt mit geschlossenen Augen da. Athmung sistirt.

1 h. 20 m. Macht keine willkürlichen Bewegungen mehr. In ein Bein gekniffen, traten krampfhafte Zuckungen ein.

1 h. 30 m. Da das Thier auch auf heftige Reize sich nicht mehr bewegt, wird es herausgenommen. Nun sehe ich aber, dass auf ausserordentlich heftiges Kneifen doch noch ganz schwache Zuckung erfolgt.

Nr. 3. Rana esculenta.

Leuchtgas ohne Luft. Temperatur = 9° C.

4 h. 15 m. Fast unmittelbar nach Beginn des Versuchs eigenthümliche Reizerscheinungen. Streicht sich mit den Vorderpfoten über den Kopf.

4 h. 20 m. Augen geschlossen, Athmung sistirt. Nimmt eine ungewöhnliche Körperstellung ein.

7 h. 10 m. Herausgenommen. Reflexlos.

Dass die an meinen Fröschen beobachteten Erscheinungen nicht durch den Sauerstoffmangel bedingt sein konnten, lehrt ein Blick auf die von Aubert[1]) mitgetheilte Tabelle. Darnach führte ein Frosch in sauerstoffreinem Medium bei 8° die letzte spontane Bewegung nach 540 Minuten aus und war vollkommen bewegungslos erst nach 1383 Minuten. Bei 11,5° machte ein Frosch nach

1) Pflüger's Archiv. 26. 315. 1881.

300 Minuten die letzte spontane Bewegung, nach 427 Minuten war er bewegungslos. Da ferner, wie ja Kunkel auch selbst festgestellt hat, sauerstoffreiches Kohlenoxyd auf Frösche kaum anders wirkt als ein indifferentes sauerstofffreies Medium, so konnte die oben beschriebene Wirkung des Leuchtgases nicht von dem in ihm enthaltenen Kohlenoxyd herrühren. Der von Frau Ferchland und mir aufgestellte Satz: Leuchtgas erweist sich auf Frösche giftiger als reines Kohlenoxyd, von dem es doch nur so und so viel Procente enthält, bleibt also in vollem Umfang zu Recht bestehen.

Leuchtgasversuche, die mit Fröschen angestellt sind, haben wir in der Literatur nicht aufgefunden. Mögen solche auch immerhin existiren, so werden sie gewiss nicht sehr zahlreich sein. Unsere Versuche, zumal sie ein so interessantes Ergebniss geliefert haben, verdienen demnach wohl nicht, als überflüssig bezeichnet zu werden.

Kunkel's Meinung, die Frage nach den wesentlichen giftigen Eigenschaften des Leuchtgases wäre längst erledigt, ist unseres Erachtens nicht richtig. Nichts berechtigt dazu, das mögliche Vorhandensein noch mancher, vielleicht recht giftiger Substanzen im Leuchtgas, dessen chemische Zusammensetzung noch lange nicht vollkommen aufgeklärt ist, einfach für ausgeschlossen zu halten. Für die Auffindung solcher Gifte ist es aber nicht nur wünschenswerth, sondern nothwendig, dass chemische Analyse und Thierexperiment einander die Hand reichen. Einer erneuten Untersuchung dieses Gegenstandes lediglich aus Pietät gegen ältere Arbeiten aus dem Wege zu gehen, konnte uns aber um so weniger in den Sinn kommen, als wir gesehen und in dieser Abhandlung eingehend auseinandergesetzt haben, dass ein exacter Beweis für die Anschauung, Leuchtgasvergiftung sei so gut wie nichts anderes als Kohlenoxydvergiftung, bisher nicht erbracht worden ist.

Am Schluss seiner Kritik unserer Arbeit giebt Kunkel selbst zu, dass Leuchtgas giftiger sein muss als seinem Kohlenoxydgehalt entspricht. Mehr ist in unserer vorläufigen Mittheilung, die natürlich einer weiteren Ausführung bedurfte, nicht behauptet worden. Welche Trageweite aber dieser Thatsache für die praktisch toxikologische und hygienische Auffassung der Leuchtgasvergiftung vielleicht zukommt, einer Möglichkeit, die Kunkel zwar nicht ausdrücklich, aber doch durch den ganzen Tenor seines gegen uns gerichteten Angriffes rundweg abspricht, darüber waren wir vorsichtig genug, etwas Bestimmtes überhaupt nicht auszusagen.

XVI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu Strassburg.

174. Chemie und Pharmakologie des Haschisch.

Von

Sigmund Fränkel, Wien.

(Mit 4 Abbildungen.)

Die eigenthümlichen berauschenden Wirkungen der Cannabis indica sind in Asien schon seit den ältesten Zeiten bekannt. Als Heilmittel wird diese Pflanze in Rha-ya, einem chinesischen naturgeschichtlichen Wörterbuch, das mehrere Jahrhunderte vor unserer Zeitrechnung verfasst wurde, erwähnt. In der indischen Atharvaveda (VIII.—IX. Jahrh. v. Chr.) wird Cannabis als Heilmittel genannt [1]). Ob Homer's Nepenthes Haschisch ist, mag unsicher sein. Herodot [2]) erzählt aber von den Skythen, dass sie Hanfkörner auf glühende Kohlen streuten und sich durch den aufsteigenden Dunst in Ekstase versetzten. Die Kenntniss der Wirkungen war in Asien und im Norden Afrikas eine allgemeine und es galt wohl Haschisch als ein leicht zugängliches Berauschungsmittel der Orientalen bis zur Zeit, als durch europäischen Einfluss im ottomanischen Reiche und Aegypten ein Verbot des Anbaues und des Verkaufes erlassen wurde, was jedoch kaum dem Gebrauche sehr hinderlich gewesen wäre, wenn nicht der Tabak als mächtiges Genussmittel anderer Art das Rauchen von Haschisch und Opium auf ein bestimmtes Maass eingeschränkt hätte. Schätzungen aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts nennen Haschisch das habituelle Genussmittel von 300 Millionen Menschen.

In Europa war man immer mit den Wirkungen des Mittels bekannt, ohne es aber anzuwenden. Wussten ja doch die Kreuzfahrer, dass einer ihrer blutigsten Gegner, Hasan, der Alte vom Berge, seine Haschischin (Krautfresser) genannte, aus muhamedanischen

1) Julien, Compt. rend. XXVIII (1849). 195.

2) Herodot IV. 74.

Ismaeliten bestehende Leibwache, durch Genuss von Haschisch zu den wildesten und blutigsten Thaten in diesem Rauschzustande befähigte. Daher stammt das französische „assassin“ für Mörder[1]). Der arabische Arzt Ebn-Baithar[2]) erzählt vom Haschisch, dass einige Leute in Aegypten so grosse Dosen brauchen, dass ihre Verstandeskräfte sich verwirren und sie in einen solchen Zustand von Raserei kommen, dass sie morden. Andere, welche kleine Mengen geniessen, werden fröhlich und belustigen sich ausserordentlich.

Doch wurde die Aufmerksamkeit der europäischen medicinischen Welt auf die merkwürdigen Wirkungen dieser Drogue und ihren therapeutischen Werth erst im vorigen Jahrhundert durch O'Shaugnessy[3]) gelenkt.

Dieser englische Arzt hatte in Bengal reichlich Gelegenheit, die Anwendung des Haschisch als Berauschungsmittel und heilkräftiges Agens kennen zu lernen und die schon vorher bekannte Thatsache unzweifelhaft festzustellen, dass die indischen Fakire Haschisch nehmen, um sich in den Zustand völliger Katalepsie zu versetzen, in welchem sie selbst mehrere Wochen lang ohne Speise und Trank (meist begraben) zubringen.

Seit den Publicationen O'Shaugnessy's wurden die pharmakologischen Wirkungen des Haschisch in Europa eingehenden Studien unterzogen. Ebenso suchte man auch den wirksamen Bestandtheil aus der Drogue zu isoliren.

Die Beschreibungen des Haschischrausches stimmen in einigen Symptomencomplexen überein. Doch differiren die Angaben verschiedener Beobachter sehr häufig, was einerseits mit den grossen individuellen Verschiedenheiten der berauschten Personen zusammenhängt, andererseits mit dem Umstande, dass Haschisch unter differenten klimatischen Verhältnissen auffällig abweichende Erscheinungen erzeugt. So braucht man in England weit grössere Dosen derselben Drogue ohne die gleichen angenehmen Zustände hervorzurufen. Dazu kommt noch ein Umstand: die verwendeten Droguen sind von ausserordentlich variablem Wirkungswerthe und von einer sehr geringen Haltbarkeit.

Man gelangt aber zu einer guten Vorstellung über den Symptomencomplex, wenn man die Berichte zuverlässiger Reisender mit den

1) Flandin, Traité des poisons. Paris 1846. p. 27.

2) Ebn Baithar, Grosse Zusammenstellung über die Kräfte der bekannten einfachen Heil- und Nahrungsmittel (XIII. Jahrh.), übers. von Sontheimer. Stuttgart 1840. Bd. II. S. 328.

3) Bengal Dispensatory and Pharmacopoeia. 1841. p. 579.

zahlreichen Selbstversuchen europäischer Forscher über den Haschischrausch vergleicht.

In der Türkei wird Haschisch meist mit persischem Tabak gemischt in der Nargileh (Wasserpfeife) geraucht. Es entsteht eine eigenthümliche Art von Ekstase, die in einen kataleptischen Zustand übergeht, wobei alles Gefühl verschwindet und nur das Bewusstsein des Seins zurückbleibt bei lebhaften Träumen.

Bei einigen geht Lachlust und Singen vorher. Bei grösseren Mengen von Haschisch, insbesondere bei reizbaren Personen, kann ein soporöser Zustand oft mit nachfolgendem Collaps eintreten, bei Verlust des Gefühles und der Fähigkeit sich zu bewegen. Der zuerst beschleunigte Puls sinkt, das Gesicht wird blass, die Haut welche vorerst von einem angenehmen Wärmegefühl durchströmt war, wird nun kalt. Zuweilen Delirien. Manchmal kann man Myosis, ein anderes Mal wieder Mydriasis beobachten [1]). Im Folgenden seien einige Beschreibungen des Haschischrausches angeführt deren Vergleich ausserordentlich lehrreich ist.

In den verschiedenen Beschreibungen des Rauschzustandes bei den Orientalen tritt vorwiegend in den phantastischen Traumzuständen das erotische Moment hervor. Visionen, in denen schöne Frauen, prachtvolle Paläste, raffinirter Sinnesgenuss und Bequemlichkeit die Hauptrolle spielen.

Doch wird keineswegs immer ein solcher Traumzustand des Orientalen durch den Haschischrausch ausgelöst, der Araber aber greift meist zum Haschisch nur um sich den Kummer zu vertreiben.

Anders wirkt Haschisch auf ein europäisches Gehirn. Das in allen orientalischen Beschreibungen vorwiegend hervortretende erotische Moment fehlt. So schildert Moreau [2]) den Zustand: „Es ist dabei, als ob die Sonne jeden Gedanken beschiene, der durch das Gehirn zieht, und jede Bewegung des Körpers zu einer Quelle von Lust mache, die Gedanken werden zwar leicht unterbrochen, aber sie bleiben klar und folgen einander ungemein rasch und lebhaft. Der Geist hat an Energie und Kraft gewonnen. Die Grenzen der Möglichkeit, das Maass des Raumes und der Zeit hören auf, die Secunde ist ein Jahrhundert und mit einem Schritte überschreitet man die Welt. Alles ist voll süsser Düfte und Harmonie, alles erlangt Plasticität und Leben, Bewegung und Sprache, selbst die Töne scheinen sich zu verkörpern, überall erscheinen die wundervollsten Bilder. Die Symptome setzen in folgender Reihenfolge ein:

---

1) Hasselt, Handbuch der Toxikologie. Braunschweig 1862. Bd. I. 431.

2) Moreau, Du Haschisch et d'alienation mentale. Tours 1845.

1. Glücksgefühl, 2. Zerfahrenheit der Gedankenfolge, 3. Irrthümer in Bezug auf Zeit und Raum, 4. Entwicklung der Ueberempfindlichkeit des Gehöres, 5. Fixe Ideen, Delirien, 6. Unwiderstehliche innere Impulse, 8. Illusionen und Hallucinationen."

Auch v. Bibra[1]) deutet nach seinen Selbstversuchen auf das Freiwerden des plastischen Sinnes hin, Bilder werden lebendig. Ein weisses Tuch erscheint durch seine Faltenbildung in die prachtvollsten Figuren verwandelt und eine kleine Veränderung genügt, sogleich eine andere Erscheinung hervorzurufen. Kleine Dosen machen vortrefflichen Appetit. Bibra's Buch enthält übrigens sehr interessante Schilderungen von Versuchen mit Haschisch an Menschen, welche die individuell stark differirenden Wirkungen erweisen.

Die Gehirnfunctionen sind nach Villard's[2]) Versuchen erheblich gestört. Die acute Form der Vergiftung zeigt sich als vollkommen ausgebildete Katalepsie, als Narkose und als furibundes Delirium, welch letzteres bei den Arabern in Kairo zu den häufigsten gehört.

Schroff[3]) studirte die Haschischwirkung an sich selbst und seinen Schülern und konnte sogar einen Fall schwerster und mit furibunden Delirien verbundenen Intoxication beobachten. Haschisch übertrifft nach seinen Erfahrungen alle bekannten Mittel an unmittelbarer Einwirkung auf das Vorstellungsvermögen, es tritt das innere Hellsehen, das Sichselbstbeschauen als bleibende wesentliche Wirkung auf, welche selbst dann noch sich erhält, wenn in körperlicher Beziehung Herabsetzung der Thätigkeit in allen irritablen Gebilden in hohem Maasse eingetreten ist. Der Strom der inneren Ideenwelt bricht so gewaltsam und in so rasender Eile durch, dass die Möglichkeit der Beachtung der Anregungen von Seite der Aussenwelt und die entsprechenden Reactionen darauf aufgehoben sind.

Die Wirkung des Haschisch differirt nach Klima, Rasse und Individualität ungemein, aber selbst bei demselben Individuum ergeben sich bei verschiedenen Versuchen sehr grosse Wirkungsdifferenzen, so in dem Falle der schweren Vergiftung von Dr. Heinrich, den Schroff beschrieb. Heinrich, der sonst ein refractäres Verhalten gegen Haschisch zeigte, bekam doch einmal bei Anwendung einer stark wirksamen Drogue die schwersten furi-

---

1) v. Bibra, Die narkotischen Genussmittel und der Mensch. Nürnberg 1855. S. 265 ff.

2) F. Villard, Du Hachisch étude clinique, physiologique et therapeutique. Paris 1872.

3) Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1873.

bunden Delirien, hochgradige Depression der Action des Herzens und des gesammten Gefässsystems und parallel damit Herabsetzung des Lebensgefühls [1]).

Bei dieser fast letal abgelaufenen Vergiftung hatte die Versuchsperson das Gefühl des in die Höhe fliegens, Blutandrang zum Kopfe, Angst und Schwäche, Puls lange, manchmal sehr lange aussetzend, grosse ungehemmte Redseligkeit; die Empfindlichkeit der Haut war im hohen Grade herabgesetzt: starke Frostanfälle auf der Höhe der Erscheinungen, der Harn ging unwillkürlich ab. Starke Stuhlverstopfung. Herzschlag sehr schwach, bisweilen kaum fühlbar.

Auch in Bezug auf Erregung oder Unterdrückung des Appetites ergeben sich grosse individuelle Verschiedenheiten. Bibra [2]) berichtet, dass bei seinem Selbstversuche grosser Appetit entstand und er sehr viel Nahrung zu sich nahm. Bayerlacher hingegen fand zwar den Appetit angeregt, aber sobald Speisen genommen wurden, trat Erbrechen ein. Grössere Dosen unterdrücken nach übereinstimmenden Angaben den Appetit.

Der Hauptsache nach wird immer asiatischer oder afrikanischer Haschisch verwendet. Die beste Sorte ist wohl Churus. In den Bergländern Indiens besonders in Nepal, Yarkand, Kaschgar und Herat wachsender Hanf (vorzugsweise die weibliche Pflanze) schwitzt in reichlicher Menge ein gelblich-grünes Harz aus, dort Charas oder Churus genannt, das man abkratzt oder abstreift und knetet. Häufig laufen Männer, in Leder gekleidet, durch die Hanffelder, das Harz klebt am Leder an und wird dann abgekratzt und unter warmem Wasser geknetet. Churus gelangt nur selten in den europäischen Handel, aber dieses ist der wirksame Bestandtheil [3]).

Durch Horatio Wood's Untersuchungen wurde festgestellt [4]), dass auch der nordamerikanische Hanf reichlich die berauschende Substanz enthält. Dieser Forscher konnte schon mit kleinen Dosen des alkoholischen Extractes an sich und Anderen Vergessen der Umgebung, grosse Heiterkeit ohne äussere Ursache, Trockenheit im Munde beobachten. Das Zeitgefühl ging verloren, starke diuretische Wirkung trat ein, analog wie in Schroff's Versuchen. Die in Europa wachsende Cannabis löst nicht die typischen Effecte der

1) Wochenblatt der Gesellschaft der Aerzte. Wien 1852.

2) L. c.

3) Unger, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien 1857.

4) Americ. Phil. Soc. Nov. 19. 1869.

indischen Cannabis aus, obgleich es dieselbe Pflanze ist. Die Ursachen werden im experimentellen Theil näher erörtert.

Versuche die wirksame Substanz zu isoliren.

Das frische Kraut enthält ätherische Oele, welche nach Personne[1]) beim Abkühlen eine Substanz auskrystallisiren lassen, die Cannabenwasserstoff benannt wurde. Der flüssige Antheil erhielt den Namen Cannaben. Nur Cannaben $C_{18}H_{20}O$ soll wirksam sein, Cannabenwasserstoff hingegen nicht. Aber schon 1859 konnte Aug. Kelterborn[2]) zeigen, dass die mit Wasserdampf abdestillirten Oele unwirksam waren. Später beschrieb Valente[3]) und Vignole[4]) als Hauptbestandtheil des Hanföles eine linksdrehende zwischen 256—258° siedende Flüssigkeit $C_{15}H_{24}$. Doch haben die Untersuchungen des Hanföles kein weiteres pharmakologisches Interesse, seitdem es feststeht, dass nicht das Oel der Träger der Wirkung ist. Nach den im Orient angewendeten Zubereitungsweisen und den relativ geringen Mengen Oel in den wirksamsten Haschischsorten war dieses ja auch von vornherein ausgeschlossen.

Preobraschenski's[5]) Angabe, dass Cannabis Nikotin enthalte, wurde von Siebold und Bradbury[6]) widerlegt. Diese Beobachter erhielten aus 5 kg der Drogue 1 Decigr. eines flüchtigen Alkaloids, Cannabinin genannt, welches weder mit Coniin noch Nicotin identisch war. Smith fand in 1 kg 0,075 g des Alkaloids. Es ist natürlich ausgeschlossen, dass solche minimale Mengen von irgend welcher Bedeutung für die Haschischwirkung wären.

Tetanocannabin heisst eine von M. Hay[7]) aus dem wässerigen Auszug der Drogue dargestelltes Alkaloid, welches bei Fröschen Tetanus erzeugte. Es liegen gar keine weiteren Angaben über diese Substanz vor. Jedenfalls hat sie nichts mit der Haschischwirkung zu thun. Der wässerige Auszug der Drogue macht übrigens, trotz Hay's Angabe, keinen Tetanus, nach ganz übereinstimmenden Beobachtungen mehrerer Nachuntersucher.

Smith[8]) verwerthete die ältesten Beobachtungen, dass die

---

1) Journ. de Pharmacie et Chimie. XXXI. p. 46. J. 1857.

2) Aug. Kelterborn, Melemata nonnulla de herba cannabis indicae et de lactucario. Diss. Dorpat 1859.

3) Journal of the Chemical Society 1881. p. 289.

4) Gazetta chimica. 1895. 25. 110.

5) Preobraschensky, Alkaloid d. indisch. Hanfs. Diss. Petersburg 1876.

6) Pharmaceutical Journal XII (1881). 326.

7) Pharmaceutische Centralhalle. 1883. S. 408.

8) Pharmac. Journal and Transactions. 1885. p. 883.

Wirkung lediglich dem Harzantheile der Drogue zukomme, keineswegs aber einem wasserlöslichen oder flüchtigen Bestandtheil. Er reinigte das Harz nach unzulänglichen Methoden und nannte es Cannabin. Aus dem Harze stellten Bolas und Francis[1]) vermittelst Oxydation mit Salpetersäure eine krystallisirende Substanz Oxycannabin $C_{20}H_{20}N_2O_7$ Schmelzpunkt 176° dar. Späterhin beschrieb Labin[2]) ein durch verschiedene Lösungsmittel gereinigtes Cannabisextract als Cannabindon $C_8H_{12}O$, ohne irgend welche Garantieen für die Einheitlichkeit und Reinheit seines Präparates zu geben.

Die ersten, welche den geeigneten Weg zur Isolirung der wirksamen Substanz aus der Drogue wählten, waren Wood, Spivey und Easterfield, welche den wirksamen Antheil in einer Fraction des im Vacuum destillirten, mit Alkohol bereiteten Haschischauszuges fanden, und als ein „rothes Oel" vom Siedepunkte 265° bei 20 mm Hg Druck beschrieben. Dieser Substanz soll die Formel $C_{18}H_{24}O_2$ zukommen[3]). Doch überzeugten sich diese um die Chemie des Haschisch sehr verdienten Forscher selbst, dass die analysirte und im Thierversuch von Marshall wirksam befundene Fraction noch keineswegs rein war. Die Fraction des rothen Oeles bestand nach der Anschauung dieser Untersucher aus einer Mischung von wenigstens zwei Verbindungen, die ganz ähnliche physikalische Eigenschaften zeigten. Eine dieser Verbindungen wurde isolirt, doch nicht direct, sondern durch Acetyliren des rothen Oeles. Das krystallisirte Acetylderivat entspricht der Formel $C_{21}H_{25}O_2 . COCH_3$, Schmelzpunkt 75° und giebt beim Verseifen ein helles Oel, das bei 285° destillirt, unter einem Drucke von 80 mm. Diese Substanz, der Formel $C_{21}H_{26}O_2$ entsprechend, wird nun Cannabinol genannt, aber diese durch Verseifung dargestellte Substanz erwies sich im Thierversuche als unwirksam[4]). Es sind nun zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Entweder ist diese nun Cannabinol genannte Substanz, welche aus dem wirksamen rothen Oel abgeschieden wurde, an und für sich unwirksam oder sie ist erst bei der Verseifung ihres krystallisirenden Acetylderivates unwirksam geworden.

Studirt man nun den experimentellen Theil dieser Untersuchungen näher, so findet man, dass mehr als drei Viertel des Acetylirungsproductes des rothen Oeles nicht krystallisationsfähig waren,

1) Jahrb. f. Pharm. 1870. 61 und 1874. 75.
2) Labin, Ein Beitrag z. Kenntniss der Cannabis indica. Jurjew. 1894. Diss.
3) Journ. of chemical Soc. 1896. 69. 539 (zugleich Beilsteinangabe).
4) Journ. of chemical Soc. 1899. p. 20.

und da diese nicht weiter untersucht wurden, entsteht der Verdacht, dass die genannten drei Forscher aus der wirksamen Fraction eine unwirksame, jedoch krystallisirende Derivate liefernde Substanz isolirt haben. Zu dem gleichen Resultate gelangt man, wenn man die Ausbeute an krystallisirtem Trinitrocannabinol in Betracht zieht; von dieser Verbindung konnten nur 20 Proc. aus dem rothen Oel gewonnen werden, während 80 Proc. der Nitroderivate nicht krystallisationsfähig waren.

Wie aus dem experimentellen Theile sich ergeben wird, war, der Druck von 20 mm Hg, welcher angewendet wurde, zur Reindarstellung der wirksamen Substanz noch zu hoch, und die als Cannabinol beschriebene Substanz ist als wasserstoffärmeres Zersetzungsproduct, oder aber, was wahrscheinlicher ist, als eine der wirksamen Substanz chemisch nahestehende, aber unwirksame zu betrachten, während die weiter nicht beachteten $^4/_5$ der Fraction gerade die physiologisch active Substanz enthielten.

Es gelingt jedoch mit verfeinerten Methoden direct die glatte Darstellung der chemisch reinen wirksamen Substanz.

Experimentelles.

I. Chemischer Theil.

Das zu meinen Untersuchungen verwendete Material war zum Theil über Konstantinopel, zum Theil über Smyrna bezogener Haschisch. Das Präparat war frisch und sehr kräftig wirksam. Insgesammt standen mir $12^1/_2$ kg dieser werthvollen Drogue zur Verfügung. Durch Thierversuche liess sich vor Allem feststellen, dass mittelst niedrig siedendem Petroläther der physiologisch wirksame Harzantheil der Drogue entzogen werden konnte. Nach dem Erschöpfen mit dem genannten Lösungsmittel blieben Pflanzentheile zurück, welche an Alkohol, Aether u. s. w. noch reichlich organisch Substanzen abgaben, insbesondere viel Farbstoffe, doch war der gesammte mit Petroläther erschöpfte Haschisch unwirksam. Nur das im Petrolätherauszuge enthaltene rothbraune Harz war von intensiver Wirkung.

Das weitere Extrahiren der Drogue mit anderen Lösungsmitteln ist daher zwecklos; man bringt nur unnöthig physiologisch indifferente Substanzen in das zu verarbeitende Product, welche durch Zersetzungen ungemein der weiteren Aufarbeitung hinderlich werden.

10 kg Haschisch gaben 2,2 kg Harz an den Petroläther ab[1]).

1) Ich bin der Firma C. F. Böhringer u. Söhne in Waldhof für die Extraction der Drogue zu vielem Danke verpflichtet.

Der vom Petroläther sorgfältig befreite Harzantheil wurde nun in Claisenkolben gefüllt, mit Thonstücken und Glascapillaren reichlich beschickt und der fractionirten Destillation in fast absolutem Vacuum unterworfen. Zu diesem Zwecke stand mir eine vorzügliche Fleuss'sche Oelpumpe zur Verfügung [1]).

Diese Pumpe vermag sehr rasch selbst in einem grossen Destillationsapparate fast absolutes Vacuum zu erzeugen und während des Ganges der Destillation zu erhalten. Die fractionirte Destillation wurde in unserem Falle meist bei einem Druck von 0,5 mm Hg durchgeführt. Zu bemerken ist, dass Anfangs starkes Stossen eintritt, so dass das Anwärmen sehr vorsichtig geschehen muss, sonst wird das ganze Harz in die Vorlagen hinüber geschleudert. Kautschukpfropfen sind möglichst zu vermeiden, da sie von den destillirenden Oelen stark angegriffen werden. Vorerst destillirten bei dem angegebenen Drucke schwer condensirbare ätherische Oele, welche das eigenthümliche süssliche narkotische Aroma des Haschisch verursachen und zwar bei Temperaturen von 80° und von 125—170° C.

Dann schnellt das Thermometer rasch auf 210° und es beginnt nun eine dickflüssige, hellgelb gefärbte Masse überzugehen. Die Destillation wird bis zur Temperatur 240° getrieben. Während der Destillation dieser Harzmasse entwickelt sich noch immer ein starker Nebel von schwer condensirenden ätherischen Oelen, der das überlaufende hochsiedende Oel etwas verunreinigt. Ueber 240° beginnt eine starke Zersetzung des Kolbeninhaltes, weshalb bei dieser Temperatur die Destillation abgebrochen wurde. Der im Kolben befindliche Rückstand ist eine schwarze, sehr schwer in organischen Solventien lösliche Masse.

Die ätherischen Oele, sowie der nicht destillirbare Kolbenrückstand zeigten im Thierversuche keine Haschischwirkung.

Die Fractionen von 210—240° erwiesen sich nach ihrer Vereinigung selbst in minimalen Dosen (1—2 Tropfen) als stark wirksam. Diese Rohfraction löste sich leicht in Alkohol, Aether, Petroläther und Eisessig. Die Lösungen waren wenig gefärbt.

Die heisse Lösung in Alkohol oder Eisessig, nicht aber in Aether und Petroläther, ergab beim Abkühlen eine weisse krystallinische Ausscheidung einer Substanz von paraffinartigem Aussehen, die sich mit kaltem absolutem Alkohol ganz farblos waschen und aus heissem Alkohol umkrystallisiren liess.

Die vacuumtrockene Substanz zeigte Schmelzpunkt 70° scharf und gab bei der Elementaranalyse folgende Werthe:

---

1) S. Beschreibung E. Fischer u. Harries. Berl. Ber. 1902.

0,1636 g gaben 0,5115 CO_2 und 0,2174 H_2O oder 0,1395 C. und 0,0241 H.

In Proc. gefunden: C. 85,27, H. 14,75.

Berechnet für ein Paraffin: $C_{28}H_{58}$ C. 85,279 und H. 14,72.

Dieses Paraffin erwies sich, wie nicht anders zu erwarten war, im Thierversuche als unwirksam.

Die vereinigten Fractionen des vom Paraffin durch Lösen in Alkohol befreiten Destillates wurden nun wieder der fractionirten Destillation in oben beschriebener Weise unterworfen. Die Hauptmenge der Substanz destillirte bei 0,5 mm Hg Druck bei 215° C. (uncor.). Das Thermometer war nur bis 20° C. im Kolben. Die Fraction 215° wurde nochmals destillirt und ging ganz scharf bei 215° über.

Während die anderen Fractionen keine hervorragende Wirkung zeigten, ist diese Hauptfraction intensiv wirksam.

Cannabinol $C_{21}H_{30}O_2$.

Die Substanz, welche ich, um keine Verwirrung in die Nomenclatur zu bringen, Cannabinol nennen will, ist die wirksame Substanz des Haschisch; die Substanz aber von Wood, Spivey und Easterfield, welche gegenwärtig diesen Namen trägt, aber unwirksam ist, wäre nun Pseudocannabinol zu nennen, ebenso die Namen aller ihrer Derivate mit Pseudo- zu bezeichnen.

Das Cannabinol hat bei Zimmertemperatur dicke Consistenz, fliesst erst nach Anwärmen; ist sehr schwach gelb gefärbt und selbst in dicken Schichten völlig durchsichtig. Beim Stehen an der Luft verfärbt sich die oberste Schichte durch Oxydation, weshalb die Substanz am besten im Vacuum oder in ganz voll gefüllten, gut verschlossenen Gefässen aufbewahrt wird.

Die frisch destillirte Substanz verschiedener Darstellungen wurde der Elementaranalyse unterworfen. Wegen der starken Flüchtigkeit der Destillationsproducte sowie der Verbrennungsproducte musste das Bleichromat sehr stark erhitzt werden. Die Elementaranalyse ergab:

Substanz aus der I. Darstellung.

0,1777 g gaben 0,5222 g C O_2 und 0,1520 g H_2O entspr. 0,1424 g C und 0,0169 g H oder in Proc. 80,13 C. und 9,51 H.

Substanz aus der II. Darstellung.

0,1984 g gaben 0,5840 g CO_2 und 0,1773 g H_2O, entspr. 0,1592 g C und 0,0190 g H. oder 80,27 % C und 9,57 % H.

Substanz aus der III. Darstellung.

0,1967 g gaben 0,5778 g CO_2 und 0,1708 g H_2O entspr. 0,1576 g C und 0,01897 g H. oder in Proc. 80,12 C und 9,64 H.

0,1931 g gaben 0,5683 g CO_2 und 0,1664 g H_2O oder 0,15499 g C und 0,0185 g H. oder in Proc. 80,26 C und 9,58 H.

Ergebniss der Elementaranalysen des Cannabinols.

$C_{21}H_{30}O_2$

	Berechnet	Gefunden				Mittel
C	80,26	80,13	80,27	80,12	80,26	80,19
H	9,55	9,51	9,57	9,64	9,58	9,56

Die Moleculargewichtsbestimmung ergab nach Raoult in Naphtalin ausgeführt:

1,0373 g in 10 g Napthalin gelöst gaben eine Erniedrigung von 2,15 ° C., entsprechend 337 Mol.-Gew.

Berechnet für $C_{21}H_{30}O_2$, Mol.-Gew. 314
Gefunden 337

Cannabinol ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Toluol, Eisessig und Petroläther, doch oxydirten sich seine Lösungen ziemlich bald an der Luft unter Braunfärbung und büssten hierbei leicht ihre Wirksamkeit ein.

Die Lösung in Eisessig färbt sich langsam in der Kälte, rasch in der Hitze, im durchfallenden Lichte betrachtet grün, im auffallenden roth. Dieser Dichroismus ist für das Cannabinol sehr charakteristisch. Zusatz von etwas kaustischem Alkali zu einer alkoholischen Lösung erzeugt eine intensive burgunderrothe Färbung, welche beim Ansäuern wieder verschwindet.

Die Rolle der beiden Sauerstoffe des Cannabinols beleuchten folgende Versuche: Cannabinol in alkoholischer Lösung giebt mit Eisenchlorid eine sehr rasch verschwindende blaugrüne Färbung. Mit Millon'schem Reagens tritt die bekannte Reaction beim Kochen intensiv ein, was das Cannabinol als monohydroxylirtes Phenol charakterisirt. Die Existenz des Hydroxyls wird weiterhin durch die Acetylirung festgestellt.

Acetylcannabinol.

Erhitzt man Cannabinol mit der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid und dampft auf dem Wasserbade mehrfach mit absolutem Alkohol bis zum Verschwinden des Anhydridgeruches ab, so hinterbleibt ein syrupöser Rückstand von grosser Luftbeständigkeit. Selbst nach langem Stehen an der Luft färbt sich dieser Ester nicht mehr. Krystallisirt konnte er nicht erhalten werden.

0,2041 g gaben 0,5793 g CO_2 und 0,1645 H_2O entspr. 0,15799 g C und 0,01827 g H oder 77,40 g C und 8,95 H Proc.

Berechnet für Acetylcannabinol $CH_3.CO.O.C_{21}H_{29}O$ 77,52 Proc. C und 8,98 Proc. H.

Ebenso wie die Acetylirung gelingt auch die Einführung einer Aethylgruppe in den Hydroxylwasserstoff des Cannabinols.

Der Aethyläther wurde durch Einwirkung von Diäthylsulfat auf eine alkoholische Cannabinollösung bei Gegenwart der berechneten Menge Kali dargestellt.

Der zweite Sauerstoff des Cannabinols gehört aller Wahrscheinlichkeit nach einer Aldehydgruppe an. Cannabinol reducirt ammoniakalische Silberlösung rasch unter Spiegelbildung, reducirt Mannitkupferlösung intensiv beim Kochen, wobei ein Theil des Cannabinols rasch anscheinend durch Aldolcondensation verharzt. Aus dem Filtrate der Oxydation mittelst alkalischer Mannitkupferlösung wird durch Mineralsäure eine wasserunlösliche, ätherlösliche Säure gefällt, die mit Aether aufgenommen wurde. Der Aether hinterlässt nach dem Abdunsten einen nicht krystallisirenden Syrup, der sich leicht in verdünntem, wässerigem Alkali unter Verfärbung löst.

Krystallisirende Salze dieser Säure konnten nicht erhalten werden, was durch das überaus leichte Verharzen und die ausserordentliche Labilität aller vom Cannabinol sich ableitenden Verbindungen sich erklären lässt.

Versuche, die Aldehydgruppe, welche ihre Anwesenheit durch Reduction, sowie durch Uebergang in eine Karboxylgruppe verräth, mittelst Phenylhydrazin, Bromphenylhydrazin oder Naphthylhydrazin in alkoholischer Lösung festzulegen, scheiterten. Es resultirten harzige, nicht krystallisirende Substanzen. Wie durch alkalische Kupferlösung, so lässt sich die Aldehydgruppe auch durch sehr verdünntes Permanganat zur Karboxylgruppe oxydiren. Im Filtrate vom Mangan findet sich dann das Kalisalz der Säure, welches leicht wasserlöslich ist.

Nach diesen Untersuchungen ist also das wirksame Princip der Cannabis indica, Cannabinol genannt, ein Phenolaldehyd der empirischen Formel $C_{21}H_{30}O_2$, welche Formel sich nun auflösen lässt in $OH.C_{20}H_{28}.COH$, sodass der Substanz eigentlich nach ihrem chemischem Charakter der Name Cannabinolal zukäme, eine Substanz, die sich vom Kohlenwasserstoffe $C_{20}H_{30}$, den wir Cannabin nennen wollen, ableitet.

Dieser Phenolaldehydcharakter des Cannabinols erklärt ganz ungezwungen die rasche Oxydirbarkeit der Substanz sowie das

rasche Unwirksamwerden aller Haschischpräparate, die man nicht unter Abschluss von Luft und Licht aufbewahrt.

Trinitrocannabinol.

Cannabinol ist der Nitrirung ohne Oxydation gut zugänglich, wenn man folgendermaassen verfährt:

Cannabinol wird in Eisessig gelöst und rasch, bevor noch die durch Eisessig hervorgerufene Grünfärbung sich zeigt, mit einer Lösung von concentrirter Salpetersäure in Eisessig zusammengebracht. Sobald sich der Beginn einer Braunfärbung zeigt und eben der Eintritt der Reaction sich durch Warmwerden der Lösung verräth, giesst man das Reactionsproduct in Wasser ein, rührt gut um, filtrirt nach einiger Zeit die ausgeschiedene, gelbe, amorphe Masse und wäscht sie säurefrei. Nach dem Trocknen ist das Nitroderivat ein gelbes Pulver, welches in Alkohol gelöst, rasch verharzt und nicht mehr aus diesem als trockenes Pulver gewonnen werden kann. Das Nitroproduct aus irgend einem organischen Lösungsmittel krystallisirt abzuscheiden, gelang nicht.

Zur Analyse wurde daher ein frisch dargestelltes, vacuumtrockenes Präparat benützt.

0,1900 g gaben 0,3924 g CO_2 und 0,1084 g H_2O, entspr. 0,1070 g C und 0,01204 g H, oder 56,31 Proc. C und 6,33 Proc. H.

0,1948 g gaben V. 15,9 ccm N bei 15,8° C. T. und 755 mm B., entspr. 0,018414 g N oder 9,45 Proc. N.

Berechnet für Trinitrocannabinol	C	H	N
$C_{21}H_{27}(NO_2)_3O_2$	56,12	6,00	9,35
Gefunden	56,31	6,33	9,45

Diese Trinitroverbindung lässt sich leicht durch Zinkstaub und Eisessig zu der entsprechenden Amidoverbindung reduciren, welche beim Freimachen durch Alkalien rasch unter Farbstoffbildung Condensationen eingeht.

Die Bromirung des Cannabinols gelingt leicht durch Hinzufügen von Brom in Eisessig zu einer Lösung von Cannabinol in Eisessig. Sobald kein Brom mehr aufgenommen wird, giesst man die Lösung in Wasser, alsbald scheidet sich Bromcannabinol als hellgelbes Pulver ab, das mit Wasser säurefrei gewaschen wird. Das trockene Pulver spaltet beim Aufbewahren Brom ab. Beim Bromiren in der Siedehitze erhält man ein verharztes braunes Bromderivat. Versuche, das in der Kälte dargestellte Bromcannabinol umzukrystallisiren, führten zur Verharzung des Productes und Abspaltung von Brom.

Wegen der grossen Labilität der Verbindung konnten eindeutige

Analysenwerthe nicht erhalten werden. Sie nähern sich aber einem Pentabromid.

Alle Derivate des Cannabinols erwiesen sich im Thierversuche selbst in grösseren Dosen als wirkungslos.

II. Thierversuche.

Die im Folgenden zu beschreibenden Versuche sind ausschliesslich mit dem reinen Cannabinol ausgeführt, nachdem ich mich vorerst von der Wirkungsart der Haschischdrogue auf die Thiere überzeugt und belehrt hatte. Thierversuche mit Haschisch sind in der Literatur äusserst spärlich zu finden.

Für Thierversuche eignen sich insbesonders Hunde und Katzen. Kaninchen verhalten sich völlig refractär.

Es wurden einem Kaninchen in der Hoffnung, einen letalen Effect auszulösen mittelst Schlundsonde in Olivenöl gelöst und mit Milch emulgirt 5 g Cannabinol eingegeben. Es ist dies hundertmal so viel als nothwendig ist, um beim Hunde einen typischen Haschischrausch zu bekommen. Das Kaninchen vertrug diese überaus grosse Dose, ohne auch nur das geringste Symptom eines Rausches oder einer Vergiftung zu zeigen.

Die Versuche an Hunden wurden mit Gaben von 0,05 bis 2 g pro die gemacht. Cannabinol wurde in Fleisch gewickelt oder in Oel gelöst den Hunden beigebracht; es wirkt nur vom Magendarmcanal aus oder in Rauchform eingeathmet. In Oel gelöst, subcutan injicirt und gut verrieben, hat es keinerlei Wirkungen bei Hunden hervorgerufen.

Kleine Dosen Cannabinol erzeugen etwa nach 1—2 Stunden Erscheinungen an Hunden, die einen ganzen Tag lang anhalten.

Die Thiere werden auffällig ruhig, sie hören alsbald auf im Käfig herumzurennen und werden vorerst anscheinend in ein visionäres Stadium versetzt. Nie hört man einen mit Cannabinol vergifteten Hund bellen, nur einzelne Hunde winselten bei starken Vergiftungen. Bei mässigen Dosen stehen die Thiere im Käfig und kämpfen im visionären Stadium gegen den Schlaf an. Hie und da erheben sie eine Vorderpfote und wollen nach einer Erscheinung in der Luft greifen. Der Kopf ist in diesem Stadium nach rückwärts gebeugt und die offenen Augen suchen nach scheinbar in der Luft schwebenden Gegenständen. Langsam schreitet der Rausch vor, die Thiere nehmen insbesonders bei etwas grösseren Gaben die merkwürdigsten verrenkten Stellungen[1]) freiwillig an. Eine vom Experimentator ihnen gegebene,

1) Fig. 1, 3, 4 auf S. 280.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

wenn auch noch so unbequeme Stellung, behalten sie längere Zeit unverändert bei. Im hypnotischen Stadium stehen die Thiere gegen den Schlaf ankämpfend im Käfig, der Kopf sinkt immer tiefer [1]), bis die Schnauze den Boden berührt. In dem Moment schrickt das Thier auf, hebt wieder den Kopf und lässt ihn langsam ruckweise wieder sinken, bis er am tiefsten Punkt angelangt, dann wieder Aufschrecken und so wiederholt sich häufig eine Stunde lang dieselbe Erscheinung, die ein Wachträumen vorstellt, ähnlich wie es bei Menschen auf langen Eisenbahnfahrten zu beobachten ist, die in einen Traumzustand versinken, aus dem sie durch die leiseste Unregelmässigkeit in den Erschütterungen, etwa Ueberfahren einer Weiche, aufgestört werden, um gleich wieder in den alten Zustand zu versinken.

Andere Thiere wieder torkeln im Käfig herum, stürzen meist kopfüber.

Auf äussere Reize reagiren die Thiere schlecht und versinken, sobald man sie wieder in Ruhe lässt in ihren anscheinend sehr angenehmen Traumzustand.

Bei grossen Dosen liegen die Thiere meist im Käfig und sind sehr schwer aufzubringen. Schon bei mittleren Dosen sind bedeutende Gleichgewichtsstörungen zu beobachten. Die Thiere welche sich der Lage oder Stellung ihrer Extremitäten nicht mehr bewusst sind, stürzen sehr häufig im Käfig, raffen sich aber bald auf um wieder zu stürzen. Sie stehen dabei oft nur auf drei Füssen, während sie die vierte Extremität in irgend einer sonderbaren Stellung anscheinend vergessen haben.

Es scheint als ob eine intendirte Bewegung in der Mitte unterbrochen worden wäre, weil die entsprechenden Intentionen abgerissen ist.

Der Lage der Extremitäten und des Kopfs sind sich die Thiere dann nicht mehr bewusst. Die schwer vergifteten im Käfig liegenden Thiere sinken sofort wieder zusammen, wenn man sie aufzurichten versucht. Der Zustand schwersten Sopors ist da zu beobachten. Die Respiration ist sehr vertieft, meist ist Mydriasis zu sehen und nur einmal sah ich Myosis.

Bei den meisten Thieren zeigt sich Polyurie. Bei einem Versuchsthier sah ich eine ungemein stark vermehrte Speichelsecretion, Hunde zeigten meist völlige Appetitlosigkeit. Bei einzelnen konnte man aber beobachten wie sie selbst im schwersten Haschischrausche

---

1) Siehe Fig. 2. Momentphotographie 20 Stunden nach Eingabe von 0,4 g Cannabinol.

im Käfig die Futterschale aufsuchten und trotz fortwährenden Torkelns dieselbe völlig leerten.

Während kleine Dosen Cannabinol sehr auffällig an Morphin erinnernde Wirkungen zeigen, können sehr grosse Dosen bei manchen Thieren ein Erregungsstadium bewirken, ohne dass das beschriebene kataleptische und narkotische Stadium manifest geworden wäre. In diesem Stadium schauern die Thiere häufig, über den ganzen Körper ausgebreitetes fibrilläres Muskelzucken ist bemerkbar.

Sehr viele Hunde erbrechen nach 2—3 Stunden.

Ein Zustand, welcher dem furibunden Delir beim Menschen zu vergleichen wäre, war nie zu beobachten.

Die Angewöhnung an Cannabinol tritt bei Hunden rasch ein; an einen Hund wurden innerhalb zweier Wochen 15 g Cannabinol verfüttert, mit kleinen Dosen wurde begonnen, als diese nicht mehr wirkten, wurden grössere bis zu 3 g täglich gegeben. Während dieser chronischen Vergiftung verlor das Thier stark an Körpergewicht, da es während der ganzen Zeit nur ein Minimum von Nahrung zu sich nahm.

Bei einem häufig zu Haschischversuchen verwendeten Hunde waren Erscheinungen zu beobachten, die man wohl am besten als beginnende Verblödung charakterisirt.

Das Stoffwechselproduct des Cannabinol wurde mit Glykuronsäure gepaart im Harne ausgeschieden. Die gepaarte Verbindung zu fassen, ist mir aber bis nun nicht gelungen.

Bei einem Versuche, in welchem Cannabinolrauch aus einer Pfeife durch einen Glaskäfig, in dem sich ein Versuchshund befand, durchgesaugt wurde, konnten die gleichen Symptome wie bei der internen Verabreichung beobachtet werden, wenn auch nicht in der der verwendeten Dosis entsprechenden Stärke.

Die Hunde zeigten überhaupt die grössten individuellen Verschiedenheiten, in Bezug auf die Symptome, welche zu beobachten waren, sowie in Bezug auf die zur Hervorrufung der Wirkung nothwendige Dosis.

Besonders hervorzuheben ist, dass Cannabinol selbst in den grössten verabreichten Dose quoad vitam keinerlei bedrohliche Symptome hervorzubringen vermochte. Ist ja auch in der ganzen so reichen Haschischliteratur kein einziger Fall einer Haschischvergiftung mit letalem Ausgange verzeichnet und nur ein einziger, bei welchem wirklich bedenkliche Symptome entstanden.

Wir haben versucht, aus der einheimischen Cannabis ebenfalls die event. darin vorhandene wirksame Substanz darzustellen. Es

wurden ca. 12 qm in einer sonnigen Gegend in der Nähe von Strassburg mit Cannabis sativa angebaut und Anfangs August, als der Hanf harzig und klebrig wurde, geerntet. Die lufttrockenen Blüthen wurden mit 30 kg Petoläther übergossen und im Wintersemester der petrolätherische Auszug weiter verarbeitet.

Der Rückstand nach dem Abdestilliren des Petroläthers war äusserst gering und betrug kaum 100 g. Dosen von 1 g dieses Harzes konnten nicht den leichtesten Effect bei Hunden auslösen. Dosen von 5 g verursachen eine sehr schwache Wirkung. Wegen der Aussichtslosigkeit mit so geringen Mengen zum Ziele zu kommen, wurde von der weiteren Aufarbeitung Abstand genommen. Es zeigte sich also bei diesem Versuche, dass die bei uns wachsende Cannabis, welche von der Canabis indica botanisch gar nicht verschieden ist, sehr harzarme Blüthen producirt und dass dieses wenige Harz anscheinend nur Spuren von der wirksamen Substanz enthält, so dass die einheimische Drogue sich absolut und relativ ärmer an Cannabinol zeigt. An die Verwendung an Stelle von Haschisch ist nicht zu denken.

Da es nun gelungen ist, Cannabinol in chemisch reiner dosirbarer und unter geeigneten Bedingungen sehr gut haltbarer Form zu gewinnen, wäre es wohl am Platze, mit diesem Präparate die zahlreichen therapeutischen Indicationen, welche früher gestellt wurden, nochmals durchzuprüfen. Die Cannabis indica wurde meist aus dem Grunde verlassen, weil die verwendeten Präparate die differentesten Wirkungen auslösten, vor Allem aber ganz unzuverlässig und unwirksam waren. Letzteres ist leicht zu erklären, wenn man bedenkt, dass die Hauptform der Verwendung Tinctura cannabis indicae ist, und wenn man sich an die im chemischen Theil beschriebenen Versuche erinnert, bei denen es sich ergab, dass Cannabinol in Lösung an der Luft oxydirt wird und in eine unwirksame Substanz übergeht.

O'Shaugnessy empfahl Cannabis bei Starrkrampf, es soll so lange Cannabis fortgegeben werden, bis Katalepsie zu beobachten ist, ferner sah er Erfolge bei Lyssa.

Bei Cholera wirkte Haschisch auf die eingeborenen Indier, welche an das Rauchen dieses Krautes gewöhnt waren, nicht ein, hingegen konnte man bei Europäern sehen, dass eine einzige Dosis genügte, um den Durchfall zu stillen und die natürliche Wärme wieder herzustellen. Bei acuten und chronischen Rheumatismen konnte man mit sehr kleinen Dosen schon eine grosse Schmerzlinderung bewirken. Gegen Delirium tremens ist es nach mehreren

Angaben viel wirksamer, als Opium, von mehreren Beobachtern wird es insbesonders dann angewendet, wenn Opium im Stiche liess. Clendinning und Ley empfahlen es als vorzüglich beim Husten Schwindsüchtiger, ferner wurde es bei Strychninvergiftungen verwendet und von Aubert bei Pest sehr gerühmt. Aus den letzten Jahrzehnten stammt die häufige Anwendung der Cannabis bei Uterusblutungen. (Simpson, Christison, Churchill, Michel). Als wehenbeförderndes Mittel soll Cannabis indica nach englischen Angaben sogar das Mutterkorn übertreffen, die Wirkung auch auf einige Wehen kurz nach der Application sich beschränken. (Husemann, Arzneimittelehre.)

Die chemischen Untersuchungen des Cannabinol werden fortgesetzt.

XVII.

Aus der medicinischen Klinik in Greifswald und Tübingen.

Einige Beobachtungen über Blutgerinnung und Leukocyten.

Von

cand. med. **Rüchel** und cand. med. **Spitta.**

Noch immer wird frei geschaltet mit dem, was man die weissen Blutzellen thun und nichtthun lässt. Zwar ist es nicht mehr wie zu der Zeit, in welcher ein grosser Anatom sagen konnte, dass sie der Omnibus seien, auf dem alles fährt. Indessen das muss auch jetzt noch offen zugegeben werden: wir wissen sehr wenig Genaues über die physiologischen Aufgaben der Leukocyten, und deswegen besteht kein Mangel an Vermuthungen.

Schon über die Betheiligung der Leukocyten an sozusagen alltäglichen Vorgängen, sind die Ansichten getheilt. Eine Mitwirkung derselben an der Fibringerinnung des Bluts, wird von den meisten Forschern angenommen. Entweder soll eine grosse Zahl von ihnen bei der Gerinnung zu Grunde gehen, ihr Protoplasma sich sofort auflösen und zum Theil in das Fibrin übergehen. Oder man lässt einen enzymartig wirkenden Stoff aus den weissen Blutzellen austreten und den Anstoss zur Gerinnung geben.

Die Annahme eines so plötzlichen, man möchte sagen explosionsartigen Zerfalles von Kern und Protoplasma bereitet meines Erachtens Schwierigkeiten. Welche Mühe hat man sonst, die Zellsubstanzen zur Lösung zu bringen, und hier soll im Augenblick eine grosse Reihe von Zellen spurlos dem Auge entschwinden! Eine so schnelle Vergänglichkeit ist mit Sicherheit nur für ein Gebilde des menschlichen Körpers bekannt, das sind die Blutplättchen und gerade bei diesen ist die chemische Zusammensetzung noch keineswegs klar gestellt! Im Gegensatz dazu werden die Leukocyten von vielen Forschern als besonders wenig vergängliche Gebilde angesehen. Es verlohnte sich also schon noch einmal ihrem Verhalten bei der Gerinnung nachzugeben.

Die Annahme ihres reichlichen Untergangs bei der Fibringerinnung stützt sich hauptsächlich auf Beobachtungen, die in Alexander Schmidt's Laboratorium ausgeführt wurden, namentlich auf eine Abhandlung von Heyl[1]). Dieser Forscher zeigte indessen lediglich, dass das Plasma des Pferdebluts nach dem Ausschlagen des Fibrins um ca. 77 Proc. weniger Leukocyten enthielt als vorher. Eine Verminderung der Blutleukocyten fand sich ferner bei manchen künstlich erzeugten Krankheitszuständen von Thieren, namentlich nach Jaucheinjectionen[2]). Doch lässt sich mancherlei gegen die bei diesen Untersuchungen verwendeten Methoden einwenden.

Welche Arten von Leukocyten hauptsächlich an diesen Verminderung betheiligt sind, wurde, soviel ich sehe, nie untersucht. Wir folgten deshalb einer Aufforderung des Herrn Prof. Krehl, uns mit diesen Verhältnissen zu beschäftigen.

Wir führten an einigen gesunden Menschen (Studenten) mehrere Aderlässe aus. 150—200 ccm Blut wurden in gewöhnlicher Weise aus der Vena mediana entnommen. In dem Blut zählten wir die Erythro- und Leukocyten unter strenger Einhaltung aller Vorsichtsmaassregeln[3]) und stellten nach Ehrlich'scher Methode Deckglastrockenpräparate her. Dann erfolgte die Defibrinirung des Bluts in der üblichen Weise durch Schlagen und in dem defibrinirten Blut wurden wiederum die Erythro- und Leukocyten, sowie in Trockenpräparaten nach Ehrlich's Vorschriften die einzelnen Formen der weissen Blutzellen gezählt. Durch Vertheilung der verschiedenen Aufgaben auf mehrere sachkundige Arbeiter gelang es, die zu gleicher Zeit erforderlichen Maassnahmen richtig durchzuführen. Die Leukocyten wurden in jedem einzelnen Falle doppelt, d. h. mit 2 Apparaten gezählt.

Die Bestimmung der relativen Leukocytenzahl in den Deckglastrockenpräparaten wurde vorgenommen, weil es nur auf diesem Wege möglich war, über das Verhalten der verschiedenen Arten der weissen Blutzellen Auskunft zu erhalten. Gleichzeitig konnte aber auf diese Weise die Zählung des frischen Bluts noch einmal controlirt werden. Dass die Ergebnisse beider Methoden für die gleiche Blutart völlig übereinstimmen, lehrte ein eigener Versuch:

M. J., 48 Jahre, Reconvalescent von Pneumonia fibrinosa. Zählung der Blutelemente nach Thoma-Zeiss: Erythrocyten 4915000, Leukocyten 7425. Verhältniss beider 662 : 1. Bei den Deckglastrockenpräpa-

---

1) Heyl, Zählungsresultate betreffend die farblosen und rothen Blutkörperchen. Diss. Dorpat 1882.

2) Heyl, l. c. Hoffmann, Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie der farblosen Blutkörperchen. Diss. Dorpat 1881.

3) Vergl. Thoma, Virchow's Archiv. 83.

raten des gleichen Bluts war das Verhältniss der Erythro- zu den Leukocyten 659 : 1, also genau das Gleiche.

Tabelle 1. Zählung der Leukocyten nach Thoma-Zeiss.

	Erythrocyten		Leukocyten		Verminderung der Leukocyten im defibrinirten Blut um
	frisches Blut	defibrin. Blut	frisches Blut	defibrin. Blut	
I. A., 35 J.	5 150 000	4 684 000	9 200	6000	35 Proc.
II. B., 33 J.	5 946 050	5 423 000	10 800	8600	20 „
III. C., 23 J.	—	—	11 000	9800	11 „
IV. D., 22 J.	—	—	7 700	4500	42 „
V. E., 23 J.	—	—	7 300	5300	27 „

Durchschnittlich 27 Proc.

Tabelle 2.

Zählung der Leukocyten im Deckglastrockenpräparat.

	Verhältniss von Erythro- zu Leukocyten im normalen Blut	Verhältniss von Erythro- zu Leukocyten im defibrin. Blut	Verhältniss von Erythro- zu Leukocyten im geronn. Blut	Verminderung der Leukocyten im defibrin. Blut	Verminderung d. Leukocyten im geronn. Blut
I.	500 : 1	1996 : 1	1992 : 1	75 Proc.	75 Proc.
II.	610 : 1	1463 : 1	2345 : 1	58 „	74 „
III.	660 : 1	1534 : 1	—	43 „	—

Durchschnittlich 59 Proc.

Die Durchsicht der Tabellen ergiebt zunächst, dass die Menge der, bei der Blutgerinnung verschwindenden Leukocyten in hohem Grade schwankt: wir sehen eine Veränderung von 11 bis 75 Proc.! Dieses Resultat kann kaum auf Mängeln der Methode beruhen. Controlbestimmungen ergaben uns eine völlige Uebereinstimmung der Zahlen, sobald sie das gleiche Ausgangsmaterial benutzten, speciell gilt das für die Zählung nach Thoma-Zeiss. Die Verschiedenheit der Ergebnisse könnte entweder daran liegen, dass durch das Schlagen des Blutes die Vertheilung der Leukocyten eine ungleiche geworden war. Diese Annahme ist unseres Erachtens auszuschliessen. Denn weil wir von Anfang an an diese Möglichkeit dachten, so haben wir in dem defibrinirten Blut die Proben zur quantitativen Bestimmung stets den verschiedensten Stellen entnommen und nie dadurch Ungleichheiten der Zählungsergebnisse nachweisen können. Oder das Schwanken der Zahl kann durch einen verschieden reichlichen Untergang zu Stande kommen. Möglicher-

weise schliessen aber auch die ausgeschlagenen Fibringerinnsel recht wechselnde Mengen Leukocyten ein. Thatsächlich findet man in ihnen immer viele weisse Blutzellen. Jeder Versuch, durch Auslaugen oder in Schnittpräparaten ihre Zahl zu bestimmen, misslang. Schätzungen verliefen ergebnisslos. Die Art des Schlagens, die Zeit der Defibrinirung und die Beschaffenheit des Bluts kann sehr wohl von Bedeutung für die Zahl der in den Gerinnseln zurückbleibenden Leukocyten sein. Dafür könnten vielleicht auch die immerhin verschiedenen Zahlen bei Spontangerinnung und Defibrinirung sprechen.

Auf eine principielle Verschiedenheit zwischen den mit der Thoma-Zeiss'schen und der Deckglasmethode erzielten Ergebnissen vermögen wir keinen Werth zu legen. Dafür sind die Schwankungen der bei jedem Verfahren gewonnenen Zahlen zu gross und die Zahl der Bestimmungen ist zu gering. Ueberdies bedenke man: an den Deckglaspräparaten müssen 1000 bis 2000 Erythrocyten gezählt werden, ehe man einen Leukocyten sieht. Also wenn man 10000 rothe Scheiben zählt, werden 5 bis 10 weisse Zellen getroffen. Da kann auch bei Zählung grosser Zellmengen eine etwas ungleiche Vertheilung und der Zufall eine Rolle spielen, sobald man nicht über grosse Mengen von Bestimmungen verfügt.

Es ergiebt sich: das Leukocytendefizit des geronnenen oder geschlagenen Bluts schwankt erheblich, es ist namentlich in den mit der besten Methode (Zählung nach Thoma-Zeiss) untersuchten Fällen nicht gross, im Durchschnitt 27 Proc., und wird noch deswegen als besonders wenig hoch anzuschlagen sein, weil in den Fibringerinnseln beträchtliche Mengen von Leukocyten erhalten sind, deren Zahl sich freilich jeder quantitativen Bestimmung entzieht.

Die Annahme, dass bei der Fibringerinnung verhältnissmässig wenig weisse Blutzellen zu Grunde gehen, wird nun des Weiteren noch gestützt durch die Untersuchung der verschiedenen Leukocytenarten im defibrinirten Blut. Wir dürfen jetzt die polynucleären Leukocyten als die älteren Formen der weissen Blutzellen ansehen. Die Aufgabe des Transports von fremden Substanzen und der Abscheidung bedeutsamer Stoffe ist ihnen vorwiegend eigen. Ein reichlicher Untergang von Leukocyten bei der Gerinnung sollte demnach vor Allem die polynucleären Formen treffen.

Wir haben in den Fällen I und II von Tabelle 1 und 2 das Verhältniss der eosinophilen und polynucleären Zellen, sowie der Lymphocyten zu einander bestimmt.

Tabelle 3.

Bestimmung der verschiedenen Formen von Leukocyten im normalen und im defibrinirten Blut.

		Lymphocyten	Polynucleäre	Eosinophile
I.	Normales Blut . .	19 Proc.	77 Proc.	4 Proc.
	Defibrinirtes Blut .	28 „	70 „	2 „
	Geronnenes Blut . .	33 „	65 „	2 „
II.	Normales Blut . .	24 Proc.	74 Proc.	2 Proc.
	Defibrinirtes Blut .	34 „	64 „	2 „
	Geronnenes Blut . .	36 „	63 „	1 „

Procentarisch zeigt sich also eine geringe Verminderung der polynucleären Zellen im defibrinirten und geronnenen Blut gegenüber dem normalen. Sie ist aber sehr unbedeutend. Es darf also kaum ein Werth darauf gelegt werden. Vielmehr muss man sagen: Das relative Verhältniss der einzelnen Leukocytenformen ist im frischen, defibrinirten und geronnenen Blut etwa das Gleiche.

Wir haben dann weiter das Verhalten der Leukocyten bei Einwirkungen auf die Gerinnungsfähigkeit des Bluts untersucht. In der Literatur begegnet man festen Anschauungen, welche namentlich von französischen Forschern ausgingen. Die apriorische Annahme von der leichten Vergänglichkeit der Leukocyten liegt auch ihnen wieder zu Grunde. In dem durch Einspritzung käuflicher Peptonpräparate [1]) ungerinnbar gemachten Blute des Hundes, fand man die Zahl der Leukocyten mehr oder weniger stark herabgesetzt [2]), und es wurde deswegen ohne weiteres eine Auflösung derselben durch die Peptoneinspritzung angenommen. Delezenne, dem wir viele interessante Beobachtungen über das Peptonblut verdanken, machte aber schon darauf aufmerksam, dass an der Verminderung der Leukocyten im Peptonblut vielleicht auch die Herabsetzung des Blutdruckes betheiligt sei. Dafür spricht ein von ihm eigens an-

1) Es ist im Folgenden, wenn von „Peptoneinspritzung“ und „Peptonwirkung“ gesprochen ist, immer die Wirkung käuflicher Peptonpräparate, spec. des Wittepeptons gemeint. Welcher Art der wirksame Körper ist, darüber vergl. Pick und Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 31. S. 235.

2) v. Samson-Himmelstjerna, Experimentelle Studien über das Blut. Diss. Dorpat 1882. — Delezenne, C. r. soc. de biol. 51. S. 831. — Ders., Journ. of physiol. 23. Suppl. S. 43. — Ders., Archives de physiol. 30. S. 508. Vergl. Stassano, C. r. 129. S. 610.

gestellter Versuch[1]: Durchschneidung der Nervi splanchnici setzt die Leukocytenzahl des arteriellen Blutes herab, Reizung der genannten Nerven vermehrt sie wieder. Trotzdem hält er an einer starken Zerstörung der Leukocyten durch die Peptoneinspritzung fest, begründet auf sie sogar eine Theorie der Wirkung derselben.

Und doch giebt es von vornherein gewichtige Bedenken gegen eine so schnelle und starke Zerstörung der Leukocyten. Im Allgemeinen sind die weissen Blutzellen gar nicht so vergängliche Gebilde. In frischen Blutpräparaten kann man oft ein langes Ueberleben derselben beobachten, und Cardile spricht[2]) ihnen sogar eine ganz besonders grosse Lebensfähigkeit zu.

Ferner sind in dem durch Injection von käuflichem Pepton[3]), wie in dem durch Blutegelextrakt[4]) ungerinnbar gemachten Blute die weissen Blutzellen stark beweglich. Fano[5]) hat darauf zuerst aufmerksam gemacht und daraus geschlossen, dass das Pepton ein besonders gutes Conservirungsmittel für Leukocyten sei. Das spricht mindestens nicht für einen schnellen Untergang von Leukocyten, man müsste denn geradezu leicht und schwer zerstörbare weisse Blutzellen annehmen[6]). Diese Hypothese steht aber unseres Erachtens gänzlich in der Luft.

Wir mussten erst den Thatsachen nachgehen: bei Hunden wurden die Leukocyten vor und nach Injection von Peptonpräparaten und von Histon untersucht. Gleichzeitig versuchten wir uns eine Anschauung von der Gerinnungszeit zu verschaffen.

Die Gerinnungszeit bestimmten wir Anfangs mit einer sehr primitiven Methode: den untersuchten Thieren wurde eine tiefe Schnittwunde am Ohr beigebracht und das reichlich herausquellende Blut mit der Spitze der Lanzette auf die Zeit des ersten Auftretens von Gerinnseln untersucht. Später benutzten wir das gute, in der nächstfolgenden Abhandlung von Pratt geschilderte Verfahren. Als „Pepton“ benutzten wir theils ein von Grübler hergestelltes Präparat, theils das gewöhnliche Witte-pepton. Das von uns verwendete Histon war von Herrn Prof. Krehl und Herrn Dr. Lüthje genau nach Lilienfeld's Vorschriften[7]) dar-

---

1) Delezenne, Archives de physiol. 30. S. 508.

2) Cardile, Arch. per le science med. 22. 1898. Cit. nach Maly, Jahresbericht. 29. 1899. S. 144.

3) Athanasiu und Carvallo, Com. rend. soc. de biol. 48. S. 328.

4) Bosc und Delezenne, C. rend. 123. S. 465.

5) Fano, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. S. 210.

6) Vergl. Rauschenbach, Ueber die Wechselwirkung zwischen Blutplasma und Protoplasma. Diss. Dorpat 1882.

7) Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 20.

gestellt worden. Für die Einspritzung von Casein wurde ein durch Dr. Grübler nach Hammarsten's Vorschrift dargestelltes Präparat mit ganz verdünnter Natronlauge bis zu neutraler Reaction lange verrieben, filtrirt und gekocht. Vom Histon gaben wir 0,2 bis 0,3, vom Pepton im Allgemeinen 0,4 gr auf das Kilo Thier.

Alle Substanzen wurden, wenn es nicht ausdrücklich anders angegeben ist, in eine Vene gespritzt, das Blut zur Untersuchung stets aus der Carotis entnommen. Hautblut kann nach der Intoxication mit Albumose und Histon nur schwer untersucht werden, weil der Blutdruck dabei so niedrig wird, dass man aus Hautschnitten nur mit grosser Mühe Blut erhält.

Tabelle 4.

Leukocytenzahlen nach Einspritzung von Pepton und Histon.

Vers.-Nr.	Thier	Art des injicirten Stoffes	Leukocyten vor der Injection	Unmittelbar nach der Injection	Nach 5 Min.	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 20—40 Min.
1	Hund I	Pepton	7000	3500	—	—	—	—
2	Hund II	Pepton	7600	3700	1700	700	960	—
3	Hund III	Pepton	6700	—	1400	1700	3200	5200
4	Hund IV	Pepton	8700	2900	4000	5400	—	—
5	Hund V	Casein	6800	—	—	4800	—	—
6	Hund VI	Histon	10000	—	—	—	—	3700
7	Kaninchen	Histon	8500	—	1700	2200	—	2100
8	Hund VII (junges Thier)	Histon	27400	8600	2000	4100	—	3700

Es zeigt sich also, dass nach der Einspritzung von Pepton und Histon die Zahl der Leukocyten erheblich sinkt. Wir haben in der Tabelle nur einen Theil der von uns untersuchten Fälle aufgeführt. Für andere Zwecke wurde noch eine grosse Anzahl weiterer beobachtet. Sie hatten kein anderes Ergebniss und deswegen unterlassen wir ihre Registrirung.

Die Verminderung der Leukocyten tritt momentan ein. In dem ersten Blut, welches man überhaupt nach der Einspritzung gewinnen kann, ist das Absinken sofort deutlich, die tiefsten Zahlen wurden nach 5 bis 10 Minuten erreicht. Die Grösse der verabreichten Peptondosis hat einen Einfluss auf die Stärke der Leukocytenabnahme, ebenso wie auf die Beeinträchtigung der Gerinnung. Während noch Gaben von 0,3 g Pepton pro Kilo Thier die Leukocytenzahlen immer abnehmen und die Gerinnbarkeit jedenfalls in der Mehrzahl der Fälle aufhört, wird nach 0,5 oder 0,6 g Pepton das Blut mit voller Sicherheit ungerinnbar und die Leukocyten können fast bis zum Verschwinden abnehmen. Beide Vorgänge

sind Folgen der gleichen Ursache, eben der Schwere der Vergiftung. Aber sie sind nicht streng an einander gebunden. Man findet starke Verminderung der weissen Blutzellen zuweilen auch bei nur geringer Beeinträchtigung der Gerinnung.

Das schnelle, fast momentane Verschwinden der Leukocyten aus dem Blutstrom ist nur sehr schwer mit der Annahme eines Zerfalls zu vereinigen, besonders wenn man all die oben genannten Momente gleichzeitig berücksichtigt, welche ohnehin gegen eine so plötzliche Zerstörung der Leukocyten sprechen: die an sich geringe Vergänglichkeit derselben, ihre gute Beweglichkeit im Peptonblut.

Näher liegt die Annahme, dass die Peptonvergiftung eine veränderte Vertheilung der weissen Blutscheiben im Blutstrome zur Folge habe. Dieser Gedanke ist wohl zuerst von Zuntz geäussert worden. Gelegentlich eines Referats in Maly's Jahresbericht über eine Abhandlung von Samson-Himmelstjerna's warnt Zuntz[1]) davor, „jede Verminderung der Leukocyten auf eine Auflösung im Blutstrom zu beziehen. Der Gedanke liegt nahe, dass in vielen Versuchen die Herabsetzung des Blutdrucks zu einer Retention der so leicht Randschichten bildenden Zellen in den kleineren Blutgefässen geführt hat, dass in andern Fällen multiple kleine Thromben dieselben in sich eingeschlossen haben.“ Zuntz hebt schon hervor, dass im Gegensatz zu den mit der Zählmethode gewonnenen Ergebnissen Wooldrige das Gewicht der Leukocyten nach Peptoneinspritzung etwas vermehrt fand. Wie sogleich darzulegen sein wird, ist dieser Befund mit der Annahme einer Retention von Leukocyten sehr wohl vereinbar. Delezenne stand dieser Anschauung nicht fremd gegenüber, und Zaleski[2]) nahm sie direct an.

Wir haben zunächst an Kaninchen, nach der von Schultze beschriebenen Methode[3]) beide Nervi splanchnici durchschnitten. Leider waren wir aus äusseren Gründen nicht in der Lage, die Höhe des Blutdrucks genau zu verfolgen. Dass er erheblich sank, ist gewiss. Einmal geht das aus bekannten Erfahrungen hervor und dann wurden auch bei unseren Thieren, sobald die Nervendurchschneidung gelungen war, die Arterien völlig weich, aus dem angeschnittenen Gefäss tropfte das Blut nur ganz langsam.

---

1) Zuntz, Maly's Jahresbericht. 12. 1882. S. 141.

2) Zaleski, refer. Maly's Jahresber. 29. 1899. S. 182.

3) Schultze, Dieses Archiv. XLIII. S. 206.

Tabelle 5.

Zahl der Leukocyten nach Durchschneidung der Nervi splanchnici.

	Zahl der Leukocyten vor der Durchschneidung	Sofort nach der Durchschneidung	1 Stunde später
Kaninchen 1	9100	7000	—
= 2	13000	9500	—
= 3	12500	9200	3100
= 4	12700	7600	—
= 5	8500	1700	3900

Bei einem Hund wird das Rückenmark am 6. Halswirbel durchschnitten. Das Thier war an den hinteren Extremitäten gelähmt. 1½ Stunden nach der Durchschneidung war die Zahl der Leukocyten von 13500 auf 7800, also um 58 Proc. vermindert.

Man sieht: nach Durschschneidung der N. splanchnici oder des Halsmarkes sinkt mit dem Blutdruck auch die Zahl der Leukocyten im strömenden Blute. Der Grad der Verminderung ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Das entspricht ganz der Erfahrung, dass nach Splanchnicusdurchschneidung bei verschiedenen Thieren auch der Blutdruck verschieden stark sinkt. Bei Kaninchen 3 trat bald nach der zweiten Blutzählung der Tod ein, das Thier war schwächer und schwächer geworden, offenbar sank deswegen die Leukocytenzahl mehr und und mehr. Kaninchen 5 war das kräftigste Thier. Die Durchschneidung gelang schnell und gut. Die Arterien wurden sofort weich, entleerten nur noch mit Mühe Blut: starke Verminderung der weissen Blutzellen. Bald Erholung des Thieres und Hand in Hand damit ein Anwachsen der Leukocytenzahlen.

Durch diese Erfahrungen wurde eine Zurückhaltung von Leukocyten im Gefässsystem schon in hohem Grade wahrscheinlich. Wir haben nun versucht, ihnen in den einzelnen Gefässprovinzen nachzugehen.

Das Carotisblut eines Hundes enthält 3200 Leukocyten in 1 mm³. Nach Peptoninjection sinken dieselben auf 250. Es wird nun dem Hund aus Pfortader und linkem Ventrikel Blut entommen: das Pfortaderblut enthielt 3600, das Blut des linken Ventrikels 5900 Leukocyten.

Ein anderer Hund hatte im Carotisblut 900 Leukocyten. Wegen der auffallend niedrigen Zahl wurde sofort eine zweite Doppelbestimmung vorgenommen mit genau dem gleichen Ergebniss. Injection von Pepton. Im Carotisblut 300 Leukocyten. Im Pfortaderblut 900 Leukocyten. Ver-

blutung des Thieres aus der Carotis. Das Blut in 2 Portionen getheilt, in der zweiten, zuletzt gewonnenen 1800 und im Blut des linken Ventrikels 8800 Leukocyten!

Wegen der von Goldscheider und Jakob mitgetheilten Erfahrungen [1]) sei ausdrücklich bemerkt, dass nie das Blut todter Thiere untersucht wurde.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind eindeutig: während das Carotisblut die oft erwähnte starke Verminderung der Leukocyten aufweist, fehlt dieselbe im Pfortader- und im Herzblut nach der Verblutung. D. h. es wird durch die Peptoninjection eine veränderte Vertheilung der weissen Blutzellen hervorgerufen. Dieselben werden in Unterleibsorganen (wahrscheinlich Leber) und Lungen zurückgehalten. Schnittpräparate von Leber und Lungen erweisen deren kleinste Gefässe mit Leukocyten vollgestopft, genau wie in den Bildern, welche Goldscheider und Jakob fanden [2]). Deswegen lassen sich im Pfortaderblut von Anfang an vielmehr Leukocyten nachweisen als im Carotisblut. Das Blut des linken Herzens weist sehr zahlreiche Leukocyten auf, weil sie durch die mit der Verblutung des Thieres zusammenhängende Aufraffung des Kreislaufs aus den Capillaren der Organe gelöst und ausgeschwemmt werden. Deshalb auch enthält die zweite Hälfte des bei der Verblutung aus der Carotis geronnenen Blutes mehr Leukocyten. Deswegen offenbar fand Wooldridge [3]), der das Gewicht der Leukocyten bestimmte und hierfür den Thieren viel Blut entziehen musste, das Gewicht der Leukocyten nach Einspritzung von Pepton erhöht.

Ueberlässt man die Thiere nach der Peptoninjection sich selbst, so kehren die in den kleinen Gefässen der Organe zurückgehaltenen Leukocyten, wie wir oft sahen, allmählich in die Blutbahn zurück und überschwemmen dieselbe nachher in Form der Leukocytose.

Beispiel: Hund hat 18800 Leukocyten im Carotisblut. Peptoninjection, Verminderung auf 11500, 3½ Stunden später in der Ohrvene 38800, nach 4½ Stunden 48800 Leukocyten. Am nächsten Tage 23500, an den beiden folgenden Tagen 20300 und 21000 Leukocyten.

Man könnte ja hier sagen: Anfangs wurde ein grosser Theil der Leukocyten zerstört und nach Ablauf der schweren Erscheinungen fand eine starke Neubildung statt. Aber wieviel einfacher, wieviel natürlicher ist auch hier die Annahme einer Zurückhaltung im Anfang und einer Ausschwemmung nachher! Wir befinden uns da in

---

1) Goldscheider und Jakob, Zeitschr. f. klin. Med. 25. S. 403.

2) Dieselben, l. c.

3) Wooldridge, Du Bois' Archiv. 1881. S. 387.

vollkommener Uebereinstimmung mit den Anschauungen von Goldscheider und Jakob[1]).

Also man darf sagen: die Verminderung der Leukocyten im arteriellen Blut, welche als Folge von Peptoninjectionen eintritt, beruht jedenfalls in erster Linie auf Zurückhaltung der weissen Blutzellen in den Organen der Brust- und Leibeshöhle. An dieser veränderten Vertheilung der weissen Blutzellen ist jedenfalls die Herabsetzung des Blutdrucks in erster Linie Schuld — ob allein, steht noch dahin. Für die Annahme einer Zerstörung von Leukocyten haben wir vorerst keinen sicheren Anhaltspunkt.

Die Beeinträchtigung der Blutgerinnung dürfte von der Herabsetzung des Blutdrucks und auch von der Verminderung der Leukocyten in dem aus den Arterien strömenden Blute unabhängig sein. Das Blut nach Splanchnicusdurchschneidung weist keine abnormen Gerinnungsverhältnisse auf und die Blutportionen der mit Pepton vergifteten Hunde, welche reichlichere Mengen von Leukocyten enthielten, gerannen ebensowenig wie die andern. Vergl. die bekannten Erhebungen, dass die Leukocyten im Peptonblut besonders gut beweglich sind.

Längere Zeit nach den Peptoninjectionen sinkt zwar die Gerinnungszeit und das trifft mitunter auch mit einer Steigerung der Leukocytenzahl zusammen. Aber keineswegs immer. Sondern man beobachtet ebenso häufig dabei trotz beschleunigter Blutgerinnung eine Verminderung der Leukocyten. Fs kommen da complizirte Verhältnisse anderer Natur in Betracht. Auf sie wird in dieser und in einer späteren Abhandlung von Dr. Hewlett eingegangen werden.

Für das Lilienfeld'sche Histon liegen die Verhältnisse, betreffs der hier erörterten Punkte, offenbar ganz ebenso. Wie Tabelle 4 zeigt, findet sich gleichzeitig mit der Aufhebung der Blutgerinnung eine starke Verminderung der Leukocyten im arteriellen Blut. Der Blutdruck ist jedenfalls stark herabgesetzt, denn auch hier werden die Arterien weich, das Blut fliesst nur in schwachem Strome aus ihnen aus. Lilienfeld hebt besonders hervor[2]), dass die weissen Blutzellen im Histonblut ausgezeichnet beweglich seien, und empfiehlt sogar die Injection von Histon als Methode zur Gewinnung unveränderter Leukocyten. Fasst man das zusammen, so liegt nicht der geringste Grund vor, eine Zerstörung von weissen Blutscheiben anzunehmen.

Wir haben dann noch einige Versuche mit Blutegelextract gemacht. Auch hier findet sich die Verminderung der Leukocyten.

1) Goldscheider und Jakob, l. c.

2) Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 20.

Werden die Gaben zu klein genommen, so dass die Aufhebung der Gerinnung ausbleibt, höchstens eine geringe Verlängerung der Gerinnungszeit eintritt, so kann sich trotzdem eine Verminderung der Leukocyten einstellen, z. B. von 4400 auf 2000 oder von 5000 auf 2600.

Die Erfahrung, dass bei dem Schlagen des Blutes die Zahl der Leukocyten doch im gewissen Grade vermindert wird, schon deswegen, weil in den Fibringerinnseln weisse Blutzellen zurückgehalten werden, und der Umstand, dass in den Kugeln des Thoma-Zeiss'schen Apparates das Blut mit einer Glaskugel geschlagen wird, forderte den Versuch einer Zählung der Leukocyten in einem Blut, welches ausserhalb des Körpers gerinnungsunfähig gemacht wird. Denn die intravenöse Peptoninjection beeinflusst die Leukocytenzahl auf besondere Weise.

Die gleichzeitige Anwendung von Blutegelextract und verdünnter Essigsäure war für die genannte Aufgabe nicht zweckmässig, weil die Auflösung des Hämoglobins dann nicht genügend gelang. Dagegen liess sich das durch eine weite Canüle aus der Arterie strömende Blut gut in einer Lösung von Kaliumoxalat so aufsaugen, dass die Gesammtmenge dann 0,2 Proc. des Salzes enthielt und gänzlich ungerinnbar war. Diese Mischung wurde dann in der üblichen Weise nach Thoma-Zeiss gezählt. In zwei gut übereinstimmenden Versuchen fand sich dabei allerdings eine etwas höhere Zahl von Leukocyten als bei der gewöhnlichen Zählung.

	Gewöhnliche Zählung	Zählung mit Kalioxalat
Versuch 1	10 000 Leukocyten	11 400 Leukocyten
Versuch 2	9 800 „	11 600 „

Es ist ja nicht ausgeschlossen, dass bei der gewöhnlichen Blutzählung doch einzelne Leukocyten durch das Schlagen verloren gehen. Aber wir möchten das für nichts weniger als sicher ansehen, weil die Unterschiede doch relativ recht gering sind [1]).

Wir haben dann die Frage untersucht, wie Blutgerinnung und Leukocytenzahl sich verhalten, wenn Pepton Hunden unter die Haut oder in die Bauchhöhle gespritzt wird, denn die Resorption von Substanzen ist dann eine andere, jedenfalls eine langsamere, und möglicher Weise stellt sich die Wirkung auch langsamer und deswegen in verständlicherer Form ein. Dabei machten wir zufällig die Beobachtung, dass ein schwarzer Pudel, welcher einige Wochen vorher mit gekochter Bacterium coli-Bouillon behandelt war, sich gegen die sonst wirksame, intravenös gegebene Dosis Pepton gänzlich

---

1) Vergl. die an sich bei verschiedenen Zählungen vorkommenden Schwankungen. Thoma, Virchow's Archiv. 83.

unempfindlich zeigte: bei Injection derselben in die Vene gerinnt das Blut nach wie vor und die Zahl der Leukocyten bleibt völlig unverändert (9400 vor, 9300 nach der Einspritzung).

Die Injection der gewöhnlichen Gabe Pepton unter die Haut bei vorher noch nie gebrauchten Hunden lässt ebenfalls die Gerinnung des Bluts und die Zahl der Leukocyten unverändert.

Z. B. vor der Injection 9500, nachher 9400 Leukocyten,
oder " " " 9500, " 9700 "
am nächsten Tage 10 000 "

Es ist längst bekannt, dass die Peptonpräparate nur dann die Gerinnung hemmen, wenn sie dem Blutstrom in einer gewissen Menge und mit gewisser Schnelligkeit einverleibt werden. Offenbar muss zu gleicher Zeit eine bestimmte Quantität des Stoffs an bestimmten Orten des Organismus vorhanden sein, wenn die Gerinnung des Bluts aufgehoben werden soll. Das ist wohl auch der Grund, weshalb die vom Gefässsystem aus wirksamen Gaben vom Unterhautgewebe aus keinen Erfolg erzielen. Denn dann ist im Blutstrom gleichzeitig nur wenig Gift vorhanden, weil die Resorption des Peptons langsam erfolgt, die Ausschneidung aus dem Blutstrom aber, wie bekannt, sehr schnell vor sich geht.

Trotzdem kann man Immunität gegen weitere Peptoninjectionen auch durch kleine, an sich unwirksame Gaben von Pepton oder durch langsamere Injection grösserer Mengen erzielen [1]).

Als wir einem Hund statt der gewöhnlichen Gabe von 0,4 Pepton pro Kilo nur 0,2 intravenös verabreichten, und die Gerinnung dementsprechend nur verlangsamt, nicht aufgehoben wurde, beobachteten wir, dass nach Ablauf der eigentlichen Peptonwirkung das durch Einstechen in die Haut der Ohrmuscheln gewonnene Blut besonders schnell und leicht gerann. Die Gerinnungszeit betrug nach 2 Stunden nur 24 Secunden. Den ganzen nächsten Tag blieb sie sogar auf 20 Secunden, um dann allmählich wieder zu wachsen, ohne jedoch die Norm zu erreichen.

Das Thier wurde dann fortlaufend mit Injectionen des gleichen Präparats von Grübler-Pepton in eine Vene behandelt, und zwar gaben wir jedesmal 1,2 g in 20 ccm gelöst. Dadurch gelang es allmählich, die Gerinnungszeit des Bluts weiter herabzudrücken. Etwa 3/4 Stunde nach der 4. und 5. Einspritzung treten nach 13 Secunden die ersten Gerinnsel auf und das Blut erstarrte sehr schnell. Jeder Versuch an dem Blut, Zählungen der Formelelemente anzustellen,

1) Gley und Le Bas, Archives de physiol. 1897. 9. S. 848.

misslang, weil schon bei dem Aufsaugen in die Zeiss'schen Capillaren Verstopfungen derselben eintraten. An den Tagen nach den Injectionen stieg dann die Gerinnungszeit wieder und hielt sich dauernd auf 16 bis 20 Secunden. Als bei einer Injection, weil das Grübler-Präparat aufgegangen war, 2 g Witte-Pepton eingespritzt wurden, trat nicht die erwähnte Herabsetzung der Gerinnungszeit ein, sondern dieselbe stieg 20 bis 45 Minuten nach der Einspritzung erheblich, auf mehr als 3 Minuten, sank dann aber schnell ab und fiel nach einigen Stunden auf 13 Secunden. Weiter hinab vermochten wir sie nicht zu treiben. Als wir die Behandlung des Thiers mit Pepton dann ganz aussetzten, stieg die Gerinnungszeit ganz allmählich wieder bis zu normalen Werthen an.

Auch durch blos intraabdominale Injectionen von Pepton liess sich die Gerinnungszeit herabsetzen. Wir haben einen anderen Hund, bei dem vor jeder Behandlung in dem aus der Ohrmuschel gewonnenen Blut ca. 60 Secunden bis zum Auftreten der ersten Gerinnsel verstrichen, Anfangs 1,2, dann 2 g Grübler-Pepton in die Bauchhöhle gespritzt und die Injectionen 3 mal wöchentlich vorgenommen. Der Erfolg war ein ganz ähnlicher: die Gerinnungszeit sank jedesmal nach der Vergiftung erheblich, stieg dann wieder etwas an, ohne jedoch den normalen oder auch nur den früheren Werth zu erreichen. So gelang es, dieselbe durch 6 Einspritzungen unmittelbar nach der Injection auf 15 und zwischen den Einspritzungen auf 20 Secunden herabzusetzen. Also qualitativ und quantitativ ein ähnlicher Erfolg wie nach Injection von Pepton in's Blut. Als auch hier einmal ein anderes Präparat genommen wurde, stellte sich keine Verlängerung der Gerinnungszeit ein, und immer befanden sich die Thiere sofort nach den Injectionen völlig wohl, im Gegensatz zu den andern, die schwere Erscheinungen darboten.

Man sieht also: im Gefolge von wiederholten, intravenösen oder intraperitonealen Peptoneinspritzungen, welche an sich die Gerinnungszeit nicht beeinflussen oder nur wenig verlängern, stellt sich nicht nur eine Immunität gegen die Peptoneinwirkung ein, sondern die Gerinnbarkeit des percutan aus der Ohrmuschel gewonnenen Bluts wird sogar in hohem Grade gesteigert. Wir haben diese Beobachtung in einer ganzen Reihe von Fällen, sowohl in Greifswald, als in Tübingen gemacht. Sie darf also als sicher festgestellt gelten.

XVIII.

Aus der medicinischen Klinik in Tübingen.

Beobachtungen über die Gerinnungszeit des Blutes und die Blutplättchen.

Von

Dr. Joseph H. Pratt aus Boston, U. S. A.

Um die Mitte des vergangenen Jahrhunderts spielten in pathologischen Erörterungen die Gerinnungsverhältnisse des Blutes eine grosse Rolle. Ob bei einer Krankheit viel oder wenig Fibrin gebildet würde, verwendeten die Aerzte jener Zeit als Eintheilungsprincip von Krankheitszuständen. In der Folgezeit hat man sich um Anomalien der Blutgerinnung bei Kranken wenig gekümmert. Das lag gewiss zum Theil daran, dass die Methoden, auf denen die alten Beobachtungen fussten, in mehr als einer Hinsicht unsichere waren. Namentlich gilt dies für die Bestimmung der Gerinnungszeit. Immer wieder kehrten zwar die Angaben, die bis zum Beginn und bis zur Vollendung der Gerinnung nothwendigen Zeiträume, unterlägen bei Kranken ausserordentlichen Schwankungen. Genauere Untersuchungen blieben aber aus. Wohl in erster Linie aus dem genannten Grunde. Ende der 70er Jahre hat dann H. Vierordt[1]) und später haben Wright[2]), sowie Brodie und Russell[3]) Methoden angegeben, mittelst deren genauere Resultate zu erreichen sind, zum Mindesten solche, die sich untereinander vergleichen lassen. Von den englischen Forschern wird in einer feuchten Kammer über einen Tropfen Blut ein schwacher Luftstrom hingeblasen, und es wird dabei beobachtet, wann die dadurch erzeugten Bewegungen der Blutkörperchen aufhören. Wir hatten den Eindruck, dass dieses Verfahren anwendbar sei, und ich folgte einer Aufforderung des Herrn Prof. Krehl, damit Bestimmungen über die Schwankungen

1) H. Vierordt, Archiv der Heilkunde. 19. 1878. S. 193.

2) A. Wright, British Medical Journal. 1893. 2. S. 223.

3) Brodie und Russell, Journal of physiol. 21. 1897. S. 403.

der Gerinnungszeit bei gesunden und kranken Menschen, sowie über deren Ursachen anzustellen. Denn einmal schien es uns nothwendig, die Gerinnung beim Kranken zu untersuchen, weil die Vorgänge dabei mancherlei Aehnlichkeit haben mit den Processen, welche durch Infectionskrankheiten am Blute erzeugt werden, und ferner forderten die Angaben von Rüchel und Spitta über künstliche Beeinflussung der Gerinnungszeit [1]) direct zu genaueren Untersuchungen auf.

Aber es stellte sich die Nothwendigkeit heraus, eine Reihe von Vorarbeiten zu erledigen, ehe man daran denken konnte die genannten Fragen in Angriff zu nehmen.

Die Methode von Brodie und Russel ist sicher brauchbar. Herr Prof. Grützner hatte die grosse Liebenswürdigkeit, uns nach den Angaben der englischen Forscher durch Herrn Mechaniker Albrecht hier einen kleinen Apparat bauen zu lassen. Wir haben uns dann von Herrn A. E. Dean (13 Hatton Garden in London) auch noch die Originalvorrichtung besorgt. Der Preis derselben ist unverhältnissmässig hoch (2 £ 2 Sh.), sie leistet nicht mehr als der Grützner'sche Apparat, welcher wenige Mark kostet. Vielmehr stimmen die Angaben beider Instrumente für das gleiche Blut stets vollkommen überein, sobald man lernt, durch ganz leisen Druck auf das Gebläse sehr schwache Luftströme zu erzeugen, und sofern man die Zeit feststellt, zu welcher die Bewegungen der Blutkörper gegeneinander gerade aufhören. Dann ist die Fibrinbildung stets im Beginn; das untersuchte Blut zeigt dann immer die ersten Fibrinfäden.

War die gleichmässige Leistungsfähigkeit der Apparate dadurch festgestellt, dass mehrere Blutstropfen, die aus der gleichen Schnittwunde direct nacheinander entnommen wurden, mit verschiedenen Apparaten geprüft stets die gleiche Gerinnungszeit zeigten, so war noch weiter zu untersuchen, ob das gleiche Blut unter gleichen äusseren Umständen, aber zu verschiedenen Zeiten mittelst desselben Apparats untersucht, gleichmässige Gerinnungszeiten aufweist. Dieser Versuch ist schwer auszuführen, weil das Blut, nachdem es die Gefässe verlassen hat, sich offenbar schnell und sehr variabel verändert. Namentlich scheint das zu geschehen, wenn das Blut zu Körperzellen in Beziehung tritt, wie es stets der Fall ist bei den gewöhnlichen Methoden der Blutgewinnung am Menschen. In der That förderten Einstiche in die Haut des Ohres oder Fingers Blut mit ausserordentlich variablen Gerinnungszeiten zu Tage. Es gelang dabei nur folgende Regeln zu finden: wurde ein grösserer Schnitt gemacht, aus welchem das Blut stark hervorquoll, so trat die Gerinnung langsam ein, während das aus kleinen Stichen zu Tage

1) Siehe die vorausgehende Mittheilung.

tretende Blut schnell gerann — um ein Beispiel anzuführen: das letztere in 2, das erstere in 7 Minuten.

Wird Blut durch Drücken der Gewebe herausgepresst, so geht die Gerinnung noch schneller vor sich. Der zweite Blutstropfen, den man aus einen Schnitt gewinnt, gerinnt stets schneller als der erste, sofern dieser über dem Schnitt eingetrocknet (geronnen) war. Das ist auch dann der Fall, wenn die Haut vorher mit Wasser, Alkohol, Aether sorgfältig gereinigt ist.

Der Grund dürfte darin liegen, dass die Gerinnung befördert wird, wenn das Blut zu Körperzellen in Beziehung tritt[1]).

Die Beimengung von Lymphe beschleunigt die Gerinnung nicht. Denn Blut, welches man aus ödematösen Theilen des Körpers gewinnt, gerinnt keineswegs besonders schnell. Blut aus sehr tiefen Wunden hat keine wesentlich andere Gerinnungszeit, als das mitteltiefer. Im Allgemeinen kann man die Gerinnungszeit solchen Blutes auf 4 bis 5 Minuten angeben. Untersuchung verschiedener Körperstellen ergiebt keine charakteristischen Verschiedenheiten der Gerinnungszeit, abgesehen davon, dass, wenn man Blut überhaupt nur durch Drücken auf die Gewebe erhält, die Gerinnungszeit kurz ist. Wir mussten feststellen, wie sich die Gerinnungszeit des gleichen Blutes bei mehreren Bestimmungen verhält. Mit der percutanen Gewinnung von Blut kamen wir, wie nach dem eben Gesagten verständlich ist, nicht zum Ziele, weil zwischen dem Austreten des Blutes aus den Gefässen und dem Erscheinen auf der Hautoberfläche bereits verschiedenartige und vorerst noch nicht zu übersehende Einflüsse auf die Gerinnung ausgeübt werden.

Gleiches Blut vom Menschen konnten wir dadurch gewinnen, dass wir an uns selbst wiederholt nacheinander Armvenen punctirten. Am Kaninchen wurde von einem Intercostalraum aus, dessen Muskeln wegpräparirt waren, der linke Ventrikel punctirt oder am Hammel percuton die Jugularvene. Von dem so gewonnenen Blut wurden dann jedes Mal an 3 Apparaten (zwei Grützner'schen, einem englischen) Bestimmungen ausgeführt. Diese stimmten stets fast völlig untereinander überein.

		Gerinnungszeit des Blutes in Minuten			
Hammel	Jugularvene	6,75	6	6,30	6,15
Kaninchen	linker Ventrikel	7	7	8	7,15
Mensch	Armvene		6	7	

Es gelingt also, mittels der angeführten Methoden die Gerinnungszeit sicher zu erfahren. Aber dazu gehört directe Blutentnahme

1) Vgl. Spangaro, Archives ital. de biologie. 32. S. 210.

aus der Vene, und da diese nicht immer ausführbar ist, so musste man zunächst versuchen, die Momente, welche die ungleichmässige Gerinnung des percutan gewonnenen Blutes erzeugen, zu erkennen und zu beherrschen.

Zahlreiche Bestimmungen, welche wir über die Gerinnungszeit bei gesunden und kranken Menschen anstellten, ergaben keine einheitlichen Resultate. Auch bei Kranken fanden wir durchschnittlich Werthe von 4 bis 5 Minuten, auch bei Kranken fanden sich die oben entwickelten Gesichtspunkte stets bestätigt. Aber von ihnen abgesehen, kamen doch ausserordentliche Schwankungen vor — von 2 bis 9 1/2 Minuten. Und dies, ohne dass wir einen Grund hierfür im Einzelfalle anführen könnten!

Es hatte also keinen Sinn, solche Bestimmungen weiter fortzusetzen, denn zur Gewinnung eines gesicherten Ergebnisses fehlte offenbar ein leitender Gesichtspunkt: es mischen sich Factoren ein, deren Bedeutung wir zunächst noch nicht übersehen, und welche garnicht durch den Zustand des Kranken begründet zu sein brauchen, sondern wahrscheinlich mit der Art der Blutgewinnung zusammenhängen.

Wir mussten deswegen zunächst das Verhalten der einzelnen Bestandtheile des Bluts durchprüfen. Nach den Darlegungen der vorausgehenden Abhandlung war von den Leukocyten kaum viel zu erwarten, besonders da wir auch sonst keinerlei Anhaltspunkt haben, dass in verschieden schnell gerinnenden Blutarten oder Blutportionen verschiedene Mengen von weissen Blutzellen vorkommen oder die vorhandenen Leukocyten verschieden schnell zerfallen.

Wohl aber fehlt es an ausreichenden Beobachtungen über das Verhalten der Blutplättchen im Vergleich zur Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

In erster Linie galt es, ein Urtheil über die Zahl der Plättchen zu gewinnen zur Beantwortung der Frage, ob die wechselnde Gerinnung einfach abhängt von einer verschiedenen Zahl dieser Gebilde. Man hat bisher entweder ihr Verhältniss zu den Erythrocyten bestimmt oder sie direct nach Thoma-Zeiss gezählt. Beide Methoden haben Nachtheile, und das ist wohl einer der Gründe, wesshalb die Angaben über die normale Zahl der Plättchen so verschieden lauten [1]).

Für die Verwendung jeder Methode zur Zählung der Plättchen muss damit gerechnet werden, dass sie nach dem Verlassen der Gefässbahn leicht dem Untergang verfallen.

1) Vergl. Brodie u. Russell, Journ. of physiol. 21. S. 390. Van Emden, Fortschr. d. Med. 16. S. 241 u. 281. Determann, Arch. f. klin. Med. 61. S. 365

Wir haben die verschiedensten Methoden versucht. Von grösstem Werthe war uns die Entdeckung von Deetgen[1]), dass Lösungen von Natriummetaphosphat die Plättchen lange erhalten. Der Versuch, in einer Zeiss'schen Kammer nach dem Thoma'schen Verfahren die Plättchen zu zählen, scheiterte zunächst an technischen Schwierigkeiten. Vielleicht lassen sich dieselben überwinden, und es ist desshalb vorerst nicht weiter auf sie einzugehen.

Für jetzt helfen wir uns anders: auf einem gut gereinigten[2]) Objectträger wurde das frische Blut mit einer 10 proc. Lösung von Natriummetaphosphat im Verhältniss von 1:5 bis 10 verrieben; dann zählten wir mittels Ehrlich'schen Oculars und einer 1/12 Immersion von Leitz das Verhältniss der Plättchen zu den Erythrocyten. Das bereitet keinerlei Schwierigkeiten: man sieht die Erythrocyten wohl geformt ohne irgend welche Störung ihrer Form, nichts von Abschnürungsvorgängen. Die Plättchen zeigen sich als gut bewegliche ovale Gebilde völlig deutlich, auch für den Ungeübten ohne Schwierigkeit zu erkennen und von Fragmentationsformen der rothen Blutscheiben unseres Erachtens mit Sicherheit zu unterscheiden.

Von grosser Bedeutung ist es, jedes Glas, welches mit den Plättchen in Berührung kommt, auf das Sorgfältigste zu reinigen[2]). Die Lösung des Natriummetaphosphats muss häufig frisch bereitet werden.

Meist zählen wir in 2—4 Tropfen je 50 Gesichtsfelder mittels Ehrlich'schen Oculars.

Die Methode erfüllt nicht die strengsten Anforderungen. Aber sie erscheint uns besser als alle andern, mit denen bis jetzt die Zahlen von Leukocyten bestimmt wurden, und trotz aller Bemühungen gelang es uns vorerst nicht sie weiter zu schärfen.

Die Schwierigkeiten liegen ganz gewiss in Eigenthümlichkeiten der Plättchen, die schon von früheren Beobachtern, z. B. Bizzozero[3]) neuerdings von Dekhuyzen[4]), hervorgehoben werden: alle Fremdkörper, so auch das Glas, welches man zur Herstellung der Präparate braucht, halten die Plättchen sehr leicht fest. Diese ballen sich dann an dem Fremdkörper schnell zusammen und ihre Vertheilung wird eine ganz ungleichmässige. Deswegen ist die Benutzung möglichst reiner Gläser von Wichtigkeit.

Man sieht also, die Fehlerquellen bei der Untersuchung der Plättchen sind erhebliche, und man müsste zur Gewinnung quantitativer Anschauungen ganz von Neuem beginnen.

Unter Einhaltung aller Vorsichtsmaassregeln gelingt es so, bei einzelnen Menschen die Zahl der Plättchen annähernd gleichmässig zu finden.

---

1) Deetgen, Virchow's Archiv. 164. 1901. S. 239.
2) Dekhuyzen, Anatom. Anzeiger. 19. 1901. N. 21. S. 529.
3) Bizzozero, Virchow's Archiv. 90. 1882. S. 261.
4) Dekhuyzen, l. c.

Z. B.: St., 25 jähr. Arbeiter mit Neurasthenie wurde 5 Tage lang täglich untersucht.

Juli	2.	3.	5.	6.	7.
Erythrocyten	4 800 000	4 960 000	4 448 000	4 160 000	4 480 000
Plättchen	400 000	496 000	448 000	346 000	407 000

oder L., 22 jähr. cand. med.

Juli	10.	11.	12.
Erythrocyten	4 960 000	4 960 000	5 200 000
Plättchen	276 000	236 000	217 000

In anderen Fällen findet man weit unregelmässigere Werthe, z. B. am gleichen Menschen zur gleichen Tageszeit, aber an verschiedenen Tagen Schwankungen des Verhältnisses zwischen Plättchen und Erythrocyten von 1 : 13 bis 1 : 32. Man könnte auch die oben erwähnten Zahlen für ungleichmässig genug ansehen. Indessen dürfte das kaum richtig sein. Und wer das zu thun geneigt ist, der bedenke, dass bei den Erythro- und Leukocyten mindestens die gleichen Schwankungen vorkommen, auch wenn technische völlig geübte Untersucher die Bestimmungen vornehmen![1] Und doch sind wir gewöhnt, mit den Werthen für weisse und rothe Blutscheiben, als mit etwas Constantem zu rechnen. Die Aufgabe bei der Zählung der Plättchen kann also zunächst nur sein: annähernd constante Werthe wenigstens in dem Umfange und der Begrenzung zu finden, wie wir sie für die Erythro- und Leukocyten bereits haben, und wie sie da unseren Bedürfnissen genügen.

Wir glauben nicht, dass die grossen Schwankungen, welche wir auch am gleichen Menschen fanden, in der Methode begründet liegen. Dieselbe ist gewiss nicht vollkommen einwurfsfrei, sie ist verbesserungsfähig. Aber so grosse Fehlerquellen wie sie dann haben müsste, zeigt sie gewiss nicht.

Auch in der Verschiedenheit der Tageszeit war die Ursache der verschiedenen Zahlen nicht zu finden. Ebensowenig vermochten wir bis jetzt einen sicheren Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Zahl der Plättchen festzustellen. Eingehende Mittheilungen darüber werden später erfolgen. Vielmehr sehen wir die Plättchenmenge oft bei dem gleichen Menschen im Verlaufe eines Tages unregelmässig und erheblich schwanken (von 1 : 16 bis 1 : 35, im Verhältniss zu den Erythrocyten).

Bei einer grossen Anzahl gesunder und kranker Menschen haben wir mit der genannten Methode die Zahl der Plättchen bestimmt.

1) Vergl. z. B. die Zahlen bei Thoma, Virchow's Archiv. 83.

Von constanten und deutlichen Resultaten ist ebensowenig die Rede wie bei der Untersuchung der Gerinnungszeit. Es konnten auch hier nur einige wenige feste Regeln gefunden werden.

Die Plättchen verschwinden immer, sobald die Gerinnung beginnt. Ueberlässt man einen Tropfen Blut auf der Haut sich selbst, so bemerkt man keine oder nur eine geringe Abnahme der Zahl der Plättchen bis die Gerinnung beginnt: dann verschwinden sie augenblicklich, mit einem Schlag.

Im defibrinirten Blut finden sich nur ganz vereinzelte Plättchen.

Führt man käufliche Peptonpräparate in den Kreislauf eines Hundes ein, so verschwinden in dem nach wenigen Minuten aufgefangenen Blut gleichzeitig mit der Abnahme der Leukocyten[1]) die Plättchen fast völlig. Gleichzeitig wird, wie bekannt, das Blut ungerinnbar. Aber die Gerinnungshemmung des Bluts ist, wenn überhaupt, dann sicher nur indirect an das Verschwinden der Plättchen gebunden. Denn wenn man einem Hunde zum zweiten Male Albumose intravenös einführt, so bleibt die Störung der Gerinnung aus: gleichwohl können auch hier wiederum die Plättchen verschwunden sein.

Eine Stunde nach der ersten Albumoseninjection, also zu einer Zeit, in welcher das Blut noch völlig ungerinnbar ist, die Leukocyten noch eine erhebliche Verminderung aufweisen, kann schon wieder die normale Plättchenzahl vorhanden sein.

In dem nach Histoneinspritzung gewonnenen, ebenfalls ungerinnbaren Blut findet man nur ganz vereinzelte Plättchen.

In der vorausgehenden Abhandlung wurde darzulegen versucht, dass die Verminderung der Leukocyten nach Peptoneinspritzung nicht auf einen Untergang derselben zurückzuführen sei. Für das Verhalten der Plättchen lassen sich die gleichen Gründe in dem gleichen Sinne anführen. Speciell spricht das so schnelle Wiedererscheinen der Plättchen durchaus für eine nur vorübergehende Zurückhaltung derselben.

Zwischen der Gerinnungszeit einer Blutprobe und der Zahl der in ihr vorhandenen Plättchen besteht keinerlei directe Beziehung. Von den Peptonversuchen ist schon die Rede gewesen. Aber auch am Menschen haben wir das oft und unter den verschiedensten Bedingungen festgestellt. Z.B. war die Gerinnungszeit von Blut, welches aus einem sehr oberflächlichen Hautschnitt gewonnen wurde, 2 Minuten, Zahl der Plättchen 172000. Tiefer Schnitt an gleicher Hautstelle desselben Menschen: Gerinnungszeit 5 Minuten, 223000 Plättchen.

---

1) Vergl. Rüchel und Spitta, vorhergehende Abhandlung.

Zweiter Blutstropfen aus dem zweiten Schnitt: Gerinnungszeit 3,5 Min., 250000 Plättchen.

Unhaltbar ist also die Vorstellung, dass etwa die Zahl der in der Volumeinheit vorhandenen Plättchen und damit eine gewisse Menge aus ihnen stammender und in Lösung gehender gerinnungserzeugender Substanz die Gerinnungszeit bestimmt. Vielmehr schieben sich unbekannte Zwischenglieder ein.

Auf die Frage nach der Beziehung der Plättchen zu den Erythro- und Leukocyten sind wir absichtlich nicht eingegangen, weil das mit den uns hier interessirenden Fragen zunächst nichts zu thun hat. Aus diesem Grunde ist auch die grosse, von diesem Gegenstand handelnde Literatur hier nicht besprochen. Wer aber den Ursprung der Plättchen erörtert, muss die Thatsache berücksichtigen, dass in den von Deetgen angegebenen und auch von uns benutzten Lösungen von Natriummetaphosphat nur sehr selten Austritt oder Abschnürung von Bestandtheilen der Erythrocyten gesehen wurde. Diese abgeschnürten Gebilde sehen dann immer völlig anders aus als die Plättchen. In der genannten Verdünnung des Blutes mit Metaphosphatlösung bleibt die Zahl der Plättchen, wie täglich wiederholte Zählungen beweisen, viele Tage lang ganz unverändert.

In wenig hypertonischen Lösungen von Magnesiumsulfat sahen wir sehr viele Arnold'sche Körper von den Erythrocyten gebildet. Aber nur wenige Plättchen waren in dieser Lösung vorhanden.

XIX.

Aus der medicinischen Klinik in Tübingen.

Ueber die Einwirkung des Peptonblutes auf Hämolyse und Bakteriсidie. Bemerkungen über die Gerinnung des Blutes.

Von

Dr. Albion Walter Hewlett aus St. Francisco.

Die grosse Mehrzahl der Versuche über den Einfluss der Körperflüssigkeiten auf Bakterien und fremde Zellen wurde an Blutserum angestellt. Dass dem Plasma die gleichen bactericiden und globuliciden Fähigkeiten innewohnen wie dem Serum, wurde von Vielen stillschweigend angenommen. Es liegen auch aus älterer Zeit einige Versuche vor über die Wirkung des Gesammtbluts [1]), die diese Anschauung unterstützen — das reine Plasma ist aber direct noch sehr wenig untersucht. Die bactericide Fähigkeit des Pepton- und des Histonplasma fanden H. Buchner und seine Schüler, sowie Nissen erhalten.

Französische Forscher betonen dem gegenüber, dass die bakterienzerstörende Alexin sich nur in Flüssigkeiten finde, in denen Leukocyten untergegangen seien [2]). Auch Denys vermisste [3]) die bactericide Fähigkeit bei Blut, welches zellfrei filtrirt war.

Die Schwierigkeit aller am Plasma anzustellenden Beobachtungen liegt in seiner ausserordentlichen Vergänglichkeit. Deswegen wurden in neuerer Zeit an Stelle der einfachen Beobachtungen complicirtere Versuche angestellt. Zwei geistreiche Experimentalbetrachtungen, die eine von Gruber, die andere von Wassermann entschieden sich dafür, dass die bactericiden Fähigkeiten des lebenden Plasmas denen des Serums gleichen [4]).

---

1) Buchner, Centralbl. f. Bakter. Bd. V. Nr. 25. Bd. VI. Nr. 1 u. Nr. 10. — Nissen, Zeitschr. f. Hygiene. 6. S. 487. — Hahn, Archiv f. Hygiene. 25. S. 105.

2) Metschinkoff, Annales Pasteur. 1895. — Salimbeni, ebenda. 1897. — Cantacuzène, ebenda. 1897. — Gengou, ebenda. 15. 1901. S. 68 u. 232. — Levadati, Annales Pasteur. 15. 1901. S. 894.

3) Denys und Hanat, La cellule. 1894.

4) Gruber, Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 46—49.

Unter diesen Umständen erschien es der Mühe werth, das Plasma direct zu untersuchen, und ich wurde von Herrn Prof. Krehl aufgefordert, mich zunächst mit der Einwirkung des Peptonplasma auf fremde Blutscheiben und Bakterien zu beschäftigen.

Hunde erhielten 0,3 bis 0,8 Witte-Pepton pro Kilo Thier in etwa 10 proc. Lösung in die Femoral- oder Jugularvene injicirt. Als Lösungsmittel wurde 0,9 Proc. Kochsalzlösung benutzt. Das zu untersuchende Blut wurde aus der Schenkelarterie oder Carotis gewonnen und sofort auf der Centrifuge ausgeschleudert.

Dann liessen wir die gleichen Mengen Serum und Peptonplasma des gleichen Thieres, auf die zu untersuchenden Blutlösungen 2 Stunden lang im Thermostaten bei 37 einwirken. Geprüft wurden die Blutscheiben von Rind, Hammel, Kaninchen, Meerschweinchen, Katze, Ratte. Das Blut dieser Thiere wurde geschlagen. Dann schleuderten wir die Erythrocyten ab und wuschen sie auf der Centrifuge mit 0,9 Proc. Kochsalzlösung Nachher wurden sie nach Ehrlich's Vorschriften so mit 0,9 proc. Kochsalzlösung verdünnt, dass 5 proc. Aufschwemmungen zu Stande kamen.

In den Vorversuchen sahen wir zunächst, dass sowohl bezüglich der Stärke der hämolytischen Wirkung, als auch betreffs der Empfindlichkeit der rothen Scheiben ausserordentliche individuelle Verschiedenheiten vorkommen. Im Allgemeinen sind die Erythrocyten des Rindes und Hammels weniger empfindlich gegen Hundeserum, als Meerschwein- und Kaninchenblutscheiben. Aber es kommen auch da Ausnahmen vor.

Die von Gürber aufgestellte Scala [1]), nach welcher die Angriffsfähigkeit des Serums einer Thierart auf fremde Erythrocyten und die Widerstandsfähigkeit ihrer eigenen Scheiben einander parallel gehen, können wir als ausnahmslos gültig finden.

1. Hämolyse.

Der Vergleich von Serum und Peptonplasma des gleichen Hundes ergiebt mit voller Sicherheit und ausnahmslos, dass die Auflösung sämmtlicher Erythrocyten, die vom Hundeblut überhaupt angreifbar sind, dem Peptonplasma wesentlich schwerer gelingt, als dem Serum des gleichen Thieres. Der Unterschied in der Intensität der Wirkung zwischen Peptonplasma und Serum ist verschieden je nach der Schwere der Peptonvergiftung. Man hat deswegen die Erzielung einer Hämolyse von bestimmter Stärke vollständig in der Hand. Durch kleine Gaben Witte-Pepton (0,2 bis 0,3 g pro Kilo) lässt sich erreichen, dass die Gerinnungsfähigkeit des Bluts aufgehoben, seine hämolytische Fähigkeit aber kaum beeinträchtigt wird. Nimmt man dann die Peptongaben grösser (bis 0,6 g pro Kilo), so wächst die Beeinträchtigung der Hämolyse mehr und mehr. Die äusserste

1) Gürber, Zur Kenntniss der Chemie und Physiologie des Blutserums. Aus Beiträge zur Physiologie. Festschr. f. A. Fick. Braunschweig 1899. S. 123.

uns erreichbare Grenze war die, dass das Peptonplasma um das 8 fache in seiner hämolytischen Fähigkeit beeinträchtigt wurde.

8 bis 12 Stunden nach der Peptoninjection ist die Gerinnungsfähigkeit des Bluts zurückgekehrt, die hämolytische Kraft des Serums aber noch nicht normal. Sie ist nicht so stark beeinträchtigt wie während der ersten Stufe der Vergiftung, aber immerhin noch etwa auf die Hälfte herabgesetzt.

Am nächsten Tage war die Beeinträchtigung der Hämolyse verschwunden, die Gerinnungsfähigkeit des Bluts zurückgekehrt. Dass beide Vorgänge nicht aneinander gebunden sind, erwähnten wir oben schon. Es zeigt sich jetzt sogleich ein neuer Beweis. Giebt man innerhalb der Zeit der Peptonimmunität die gleiche Gabe Pepton wie das erste Mal, so wird die Gerinnungsfähigkeit des Bluts bekanntlich nicht oder nur wenig gestört, die Hämolyse leidet dagegen von Neuem.

Der Versuch gestaltet sich so, dass das nach der zweiten Injection gerinnende Blut ausgeschlagen wird und das nun gewonnene Serum, welches wir im Folgenden als „Peptonserum“ bezeichnen werden, bezüglich seiner hämolytischen Fähigkeit verglichen wird mit dem Normalserum, welches von der ersten Injection gewonnen wird. Immer wenn genügend grosse Dosen Pepton gegeben wurden, zeigte sich dann die hämolytische Kraft des Peptonserums vermindert gegenüber der des Normalserums. Allerdings in den von uns ausgeführten Versuchen nicht so stark, wie bei Peptonplasma: wir fanden sie am Peptonserum auf die Hälfte bis ein Drittel herabgesetzt. Doch stellten wir nur wenige Versuche an, und auch für das Peptonplasma kommen grosse Schwankungen vor.

Wir haben diese Verhältnisse unter gleichzeitiger Zählung der Leukocyten quantitativ untersucht. Während $1/2$ Stunde nach einer Peptoninjection die hämolytische Kraft des Plasma um das Sechsfache sank und $5\,1/2$ Stunden später immer noch um die Hälfte herabgesetzt war, zeigte sie sich 24 Stunden später normal, um dann nach einer zweiten Peptoninjection, welche die Gerinnungsfähigkeit des Bluts nicht beeinträchtigt, wiederum auf $1/3$ des Normalwerthes herabzusinken.

	Zahl der Leukocyten	Zahl der Blutplättchen
Vor der 1. Einspritzung . . .	18 000	680 000
$1/2$ Stunde nachher	800	120 000
$5\,1/2$ Stunden nachher	42 500	640 000
24 Stunden später	55 000	700 000
Nach der 2. Einspritzung . .	15 600	300 000

Wir haben dann weiter untersucht, ob das Blut verschiedener Gefässprovinzen in seiner hämolytischen Fähigkeit verschieden stark beeinträchtigt ist. Auf diese Vermuthung könnte man kommen, weil wie früher[1]) gezeigt wurde, die Zahl der Leukocyten in den verschiedenen Blutproben in der That sehr verschieden ist. Die Hämolyse war jedoch in dem Blut der Vena portae, Vena cava inferior und der Carotis gleich stark vermindert.

Die Beeinträchtigung der hämolytischen Kraft des Peptonplasma wurde von uns gegenüber den Erythrocyten von Rind, Hammel, Kaninchen, Meerschweinchen geprüft. Es scheint, dass die Störung der auflösenden Kraft sich am stärksten merkbar macht bei Versuchen mit Rindsblut und am schwächsten gegenüber Kaninchenblut. Immerhin sind die Unterschiede, wenn man alle Versuche zusammen nimmt, so gering, dass kein sicherer Werth auf sie zu legen ist.

Ob die Erythrocyten, denen hämolytisch wirkendes Serum zugesetzt wird, von geronnenem oder nicht geronnenem Blut stammen, ist für den Grad der erzielten Wirkung gleichgültig. Beiläufig sei hier bemerkt, dass auch die Erythrocyten des Peptonbluts sich gegen andere hämolytisch wirkende Sera, z. B. Katzenserum, nicht anders verhalten, als die rothen Blutscheiben normalen Blutes.

Histon und Blutegelextraktplasma verhalten sich im Princip genau so wie Peptonplasma.

Hund erhält Histon 0,3 pro Kilo intravenös. Das Blut wird ungerinnbar. Sehr starke Verminderung der Leukocyten. Die Hämolyse von Kaninchenerythrocyten durch Histonplasma ist erheblich schwächer als die durch das Serum des gleichen Thieres erzielte.

Hund erhält Blutegelextrakt. Nach einer Vorschrift, welche Herr Professor Bohr in Kopenhagen uns mitzutheilen die Güte hatte, werden pro Kilo Hund 4 Köpfe von Blutegeln mit Sand und 0,9 proc. Kochsalzlösung verrieben. Das Extrakt wird centrifugirt und dann intravenös eingespritzt. Das Blut wurde völlig ungerinnbar. Die Leukocyten, deren Zahl vor der Einspritzung 10 600 war, sanken nach derselben auf 1800, um nach 20 Stunden eine Vermehrung auf 25 000 aufzuweisen. Die hämolytische Kraft des Plasmas war gegen Rinderblut um das 3- bis 4-, gegen Hammelblut um das 2- bis 3fache, gegen Kaninchenblut auf die Hälfte herabgesetzt.

In der Literatur wird vielfach mit einer gewissen Schärfe betont, dass die Einwirkung von Histon und Blutegelextrakt auf das Blut gänzlich anderer Natur sei als die von Pepton. Gewiss sind Unterschiede vorhanden, namentlich bezüglich der Immunität gegen die

---

1) Vgl. Rüchel und Spitta, dieses Archiv. 49. S. 285.

Beeinträchtigung der Gerinnung. Eine solche soll nach Blutegelextrakt nie, nach Pepton immer auftreten. Wir glauben, dass diese Frage weiterer Untersuchungen bedarf. So konnten wir z. B. nie beobachten, dass die Gerinnungszeit bei der Peptonimmunität völlig normal war, sondern stets fanden wir sie herabgesetzt.

Betreffs der Hämolyse haben wir irgendwelche Unterschiede nicht auffinden können. Die weitere Untersuchung haben wir deshalb lediglich am Peptonblut vorgenommen. Worauf ist nun die Beeinträchtigung der Hämolyse im Peptonplasma zurückzuführen?

Zwei weitere Fragen drängen sich zunächst auf. Zusatz von Pepton zum Blut hemmt selbst die Hämolyse. Ist etwa die Anwesenheit von Pepton die Ursache für die hemmende Wirkung des Peptonplasma? Das ist nicht möglich. Denn zur directen Wirkung des Peptons gehören erhebliche Mengen dieser Substanz. Nun weiss man aber, dass schon Minuten nach der Einspritzung nur noch Spuren von Pepton im Plasma vorhanden sind. Wir haben nie das Blut unmittelbar nach der Injection benutzt und die Wirkung dauerte bei uns Stunden lang, dauerte länger als der Einfluss auf die Gerinnung.

Ferner muss festgestellt werden, ob das Peptonplasma, abgesehen davon, dass es selbst schwach hämolytisch wirkt, auch die hämolytische Kraft anderer Flüssigkeiten vermindert, also hemmende Einflüsse ausübt. Wir fanden nie auch nur die Andeutung einer Hemmungswirkung.

Worauf ist nun die Beeinträchtigung der Hämolyse zurückzuführen? Wir versuchen das zunächst zu erörtern in Anlehnung an die Vorstellungen von Ehrlich und Bordet, dass die Auflösung fremder Blutscheiben durch das Zusammenwirken zweier Substanzen, des Zwischenkörpers und des Complements (Alexin) zu Stande kommt. Woran fehlt es im Peptonplasma?

Es müssen die Versuche mit den verschiedenen Blutarten einzeln durchgesprochen werden. Das Peptonplasma stammte stets vom Hunde.

Im Allgemeinen sollte sich ein Mangel an Complement (oder das Vorhandensein von Anticomplement) dadurch zeigen, dass Zusatz von wirksamem Complement ohne Zwischenkörper die herabgesetzte hämolytische Kraft des Peptonplasma steigert. Der Versuch ist nicht unter allen Umständen oder wenigstens nicht für alle Arten Blutkörperchen ausführbar. Denn er erfordert den Zusatz von Complementen, welche gerade mit den für die in Frage stehenden Erythrocyten passenden Zwischenkörpern zusammen zu wirken im Stande sind.

Auf Grund der uns zur Verfügung stehenden Kenntnisse konnten wir den Versuch nur mit den Erythrocyten des Meerschweinchens

ausführen, weil der mit ihnen zusammenwirkende Zwischenkörper des Hundes durch Meerschweinchenserum completirt werden kann, ohne dass dieses allein für sich die Meerschweinchenerythrocyten zu lösen im Stande wäre.

Zusatz von frischem Meerschweinchenserum zu Peptonplasma und Erythrocyten des Meerschweinchens, befördert die hämolytische Kraft des Peptonplasmas nur in sehr geringem Grade.

Wohl aber wird dieselbe sehr erheblich verstärkt, annähernd bis zur Gleichheit mit der des Hundeserums, durch Zusatz von Hundeserum, welches durch halbstündiges Erwärmen auf 53° inactivirt ist, zu Peptonplasma und Erythrocyten des Meerschweinchens.

Diese beiden Thatsachen haben wir in mehreren untereinander einwandfrei stimmenden Versuchen festgestellt. Irgendwelche Fehlerquellen konnten wir nicht auffinden. Daraus würde man schliessen müssen, dass das Peptonplasma auf Meerschweinchenerythrocyten deswegen schwächer hämolytisch wirkt, als das zugehörige Serum, weil es in ihm an geeigneten Zwischenkörpern fehlt oder weil die Zwischenkörper durch Gegenzwischenkörper, bezw. durch „Complementoide“ gebunden sind. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten wüssten wir nicht zu unterscheiden. Das Vorhandensein einer grossen Menge von Antizwischenkörpern würde sich vielleicht dadurch erkennen lassen, dass das Peptonplasma nicht nur selbst nicht hämolytisch wirkt, sondern auch noch die hämolytische Fähigkeit normalen Serums hemmt.

Das ist nun zwar nicht der Fall — auch bei Vergiftung eines Hundes mit grössten Peptonmengen (1 g pro Kilo Hund) lässt sich ein hemmendes Plasma nicht gewinnen.

Wir vermöchten aber auch hierbei nicht ein Plasma zu erhalten, dessen hämolytische Fähigkeit gänzlich aufgehoben war. Das ist ein sicherer Beweis, dass, wenn überhaupt Gegenzwischenkörper da sind, deren Menge nicht allzugross ist. Das Vorhandensein einer geringeren Menge von Gegenzwischenkörpern lässt sich aber, soviel wir wissen, bei dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse nicht unterscheiden von dem Fehlen von Zwischenkörpern.

Anders liegen die Verhältnisse für Rinderblut. Die Frage, ob Zusatz von Complement (Alexin) die hämolytische Fähigkeit des Peptonplasma gegenüber Rindererythrocyten steigert, konnten wir nicht entscheiden weil wir kein Complement fanden, dessen Zusatz Hundezwischenkörper für Rinderblut wirksam macht. Hundeserum thut das, und man könnte auf den Gedanken kommen, durch Ehrlich's Kältemethode Hundeserum von Zwischenkörpern zu befreien. Indessen das gelang uns nie vollständig.

Setzt man nun zu einer Mischung von Peptonplasma und rothen Blutscheiben des Rindes inactivirtes Hundeserum (53°), also im Wesentlichen Zwischenkörper, so erhielten wir keine oder nur eine minimale Verstärkung der Hämolyse. Dieses Ergebniss gewannen wir regelmässig. Also ganz andere Verhältnisse als am Blut des Meerschweinchens!

Aber auch für die Beurtheilung des Meerschweinchenblutes stellten sich neue Schwierigkeiten heraus, als wir versuchten, durch die Erythrocyten des Meerschweinchens dem Peptonplasma in der Kälte seine Zwischenkörper zu entziehen.

Es wurden bestimmte Mengen von Meerschweinerythrocyten mit steigenden Mengen von Peptonplasma versetzt und eine Stunde bei 0° gehalten. Nachdem die Erythrocyten abgeschleudert und von Neuem in Kochsalzlösung aufgeschwemmt waren, wurde den einzelnen Proben normales Meerschweinchenserum (= Complement, Alexin) im Ueberschuss zugesetzt und nach zweistündigem Aufenthalt im Thermostaten die Stärke der Hämolyse verglichen mit derjenigen, welche eintrat, wenn die Erythrocyten statt mit Peptonplasma mit Hundeserum behandelt waren.

Entsprechend unserer Annahme, dass es im Peptonplasma an Zwischenkörpern für die Auflösung von Meerschweinchenerythrocyten fehle, erwarteten wir eine viel geringere Wirkung des Peptonplasma als der Serumproben. Indessen zeigten in allen Versuchen die gleichen Concentrationen von Peptonplasma und Normalserum die gleiche hämolytische Wirkung. Also bei dem Versuche, die mit Meerschweinchenerythrocyten zusammenwirkenden Zwischenkörper mit Ehrlich's Methode quantitativ aus Peptonplasma und Normalserum herauszunehmen, gab das Peptonplasma genau so viele Zwischenkörper her, wie das Normalserum.

Dieser Versuch spricht also dagegen, dass im Peptonplasma nicht die genügende Anzahl von Zwischenkörpern vorhanden ist. Und auch noch ein weiterer Versuch ist in diesem Sinne zu verwerthen.

Wenn zu einer Aufschwemmung von Meerschweinchenerythrocyten und zu einem Ueberschuss von Meerschweinchenserum (Complement) steigende Mengen von erwärmtem inactivirtem Hundeserum, einerseits, von ebenso erwärmtem Peptonplasma andererseits zugegesetzt werden, so zeigten sich die beiden gleich stark in ihrer hämolytischen Wirkung.

Also die Beobachtungen, auf Grund deren wir zu erklären versuchen wollten, warum die hämolytische Fähigkeit des Peptonbluts herabgesetzt ist, widersprechen sich. Jedenfalls liegen die Verhältnisse nicht einfach. Wir haben nicht nur widersprechende That-

sachen für Rinder- und Meerschweinchenerythrocyten, sondern sogar allein den Letzterem gegenüber ist das Verhalten des Peptonblutes verschieden je nach den Versuchsanordnungen, mittelst der man ein Verständniss zu gewinnen sucht.

Durch eine Hülfshypothese erschien uns auf Grund der Ehrlich'schen Anschauungen folgende einheitliche Vorstellung wenigstens bezüglich der Meerschweinerythrocyten möglich. Gesetzt, durch die Peptoneinspritzung würde eine Anzahl Complemente des Hundeblutes in Complementoide umgewandelt, so könnten dieselben bei der Temperatur des Thermostaten eine Anzahl der nicht so reichlich vorhandenen Zwischenkörper in Beschlag nehmen („verstopfen"). Hatte dieses Hundeblut, von dem ein Theil der Complemente verändert ist, einen erheblichen Ueberschuss an Complementen, so wird Zusatz von Meerschweinchenserum (Complementen) der Hämolyse nichts nützen, weil dieselben nicht so viel Verwandtschaft zum Zwischenkörper des Hundes haben, wie die Complementoide des Peptonblutes. Auf der anderen Seite würde Zusatz von inactivirtem Hundeserum (= Zwischenkörper) viel nützen, weil viele unveränderte Complemente vorhanden sind. Denn es war ja angenommen worden, dass durch die Peptoninjection nur ein Theil der Complemente des Hundeblutes in Complementoide verwandelt wird.

Bei dem zu zweit beschriebenen Bindungsversuche würde die ganze Menge von Zwischenkörpern an die Meerschweinchenerythrocyten gebunden. Setzen wir nun voraus, dass durch das Erwärmen die Affinität des dabei entstandenen Complementoids sowie diejenige des Peptoncomplementoids für den Zwischenkörper herabgesetzt wird, so könnten nun die Complemente des Meerschweinchenserums die ganze Menge der Zwischenkörper zur Geltung bringen.

Ebenso würde dies bei dem erstbeschriebenen Bindungsversuche der Fall sein. Denn ehe die Zwischenkörper von den Complementoiden des Peptonplasma in Beschlag genommen („verstopft") werden können, werden sie durch die Kältebindung deren Einfluss entzogen.

So liessen sich also die Versuche mit Meerschweinchenerythrocyten erklären. Freilich wird man über den Werth dieser Art Erklärungen, bei welchen immer neue Eigenschaften der Zellen und Körper, bezw. Besonderheiten der Vorgänge für die Erklärung angenommen werden, sehr verschiedener Meinung sein können. Und trotz aller solcher Hülfshypothesen war es uns nicht möglich, die Erscheinungen sowohl für die Erythrocyten des Meerschweinchens, als auch für die des Rindes zu erklären!

Die bakteriolytische Wirkung des Peptonplasma.

Das von anderen Forschern die bakteriolytische Kraft des Peptonplasma der des Serums gleich gefunden wurde, ist schon oben (S. 307) erwähnt. Wurde doch auf diese Thatsache hin der Schluss begründet, die gegen das Leben von Zellen und Bakterien gerichteten

Eigenschaften des Serums seien ebenso dem normalen Plasma eigen. Da uns nun klar geworden war, dass das Peptonplasma nicht entfernt dem normalen Plasma gleichgestellt werden dürfe, so mussten wir auch seine bakteriolytische Fähigkeit von Neuem untersuchen. Wir wählten Bacterium coli. Das Blut wurde 15 Minuten nach der Peptoneinspritzung genommen. In der That giebt es Fälle, in welchen die bakteriolytische Wirkung des Peptonplasma der des Serums beinahe gleich ist. Dies fand sich nach einer schwachen Vergiftung.

Wirkung von schwachem Peptonplasma auf Bacterium coli.

Einwirkende Blutart	Zahl der Colonien nach			
	0 Stunden	3 Stunden	7 Stunden	18 Stunden
Inactivirtes Serum . .	14000	7000	13500	∞
Serum	20000	94	7	2
Peptonplasma I	14000	50	2	924
Peptonplasma II . . .	22000	21	4	143

Dagegen war die bakteriolytische Kraft des Peptonplasma nach zwei sehr schweren tödtlich verlaufenden Vergiftungen beinahe vollständig aufgehoben.

Wirkung von starkem Peptonplasma auf Bacterium coli.

Einwirkende Blutart	Zahl der Colonien nach			
	0 Stunden	3 Stunden	7 Stunden	20 Stunden
Inactivirtes Serum . .	2360	1976	66000	∞
Serum	2464	30	9	2
Peptonplasma I . . .	2600	2350	56000	∞
Peptonplasma II . . .	1280	1544	49000	∞

Gegen die Annahme, dass die Störung der hämolytischen Kraft des Peptonplasma durch die Anwesenheit des Peptons selbst verursacht sei, sprechen die gleichen Gründe, wie sie betreffs dieses Punktes schon oben bei Erörterung der Hämolyse angeführt wurden. Wir glauben daher, dass auch hier wie bei der Hämolyse ein zur Bakteriolyse nothwendiger Factor des Blutes weggeschafft oder modificirt wird.

Die Einwirkung der Salze auf die Hämolyse.

Als wir Blut, welches durch Zusatz von Natriummetaphosphatlösung ungerinnbar gemacht worden war, auf seine hämolytische Fähigkeit prüften, sahen wir, dass dieselbe aufgehoben war. Nun ist die hemmende Wirkung von Salzen auf die Hämolyse schon

durch die Arbeiten von Nolf[1]), Markl[2]), Ehrlich und Sachs[3]) festgestellt worden. Die Wirkung hängt nicht nur von der Concentration der Lösung ab: eine Reihe von Salzen hemmt auch in isotonischer Lösung. Wir fanden z. B. Zusatz von isotonischer Lösung von Dinatriumphosphat, Natriummetaphosphat, Kaliumjodid, Kaliumnitrat, Bariumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumsulfat und Magnesiumnitrat eine starke hemmende Wirkung auf die Hämolyse ausüben. Schwächer wirksam waren isotonische Lösungen von Natriumsulfat, Ammoniumsulfat und Kaliumnitrat.

Isotonische Lösungen von Natrium- und Kaliumchlorid hemmen nur in ausserordentlich geringem Grade. Diese hemmende Eigenschaft des Natriumchlorides in Gestalt der physiologischen Kochsalzlösung kam bei uns in der Regel nicht deutlich zur Erscheinung. Aber einige Male bemerkten wir Hemmung der Hämolyse durch Zusatz isotonischer Kochsalzlösung, z. B. wurde die Auflösung einer 5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenerythrocyten mittelst der minimalen Menge von Hundeserum durch die fünffache Verdünnung mit isotonischer Kochsalzlösung aufgehoben. Handelt es sich hier um eine Salzwirkung oder um die blosse Folge der Verdünnung? 2—10 proc. Kochsalzlösungen hemmen immer mit voller Sicherheit.

Der Mechanismus der Salzwirkung auf die Hämolyse ist noch nicht völlig klar. Markl erklärt „dass das Phosphat die osmotischen Verhältnisse der Zellmembranen derart beeinflusst, dass die Alexine nicht eingreifen können.“ Aehnlich scheint auch die Ansicht von Nolf zu sein. Nach Ehrlich hindert die „erhöhte moleculare Concentration der Salze“ die chemische Verbindung zwischen Amboceptor und Complement.

In seinen bisher publicirten Versuchen zeigte Ehrlich, dass trotz erhöhter molecularer Salzconcentration sich der Zwischenkörper mit den Erythrocyten verbinden kann.

Wir benutzten eine 5 proc. Aufschwemmung von Erythrocyten des Kaninchens, inactivirtes Serum eines Meerschweinchens, welches mit Kaninchenblut vorbehandelt war (Zwischenkörper), sowie Meerschweinchenserum (Complement). Nahmen wir die zur Auflösung der Erythrocyten nothwendige Menge des Serums eines normalen Meerschweinchens, sowie die hierfür nothwendige Menge von inacti-

---

1) Nolf, Annales de l'Institut Pasteur. 14. 1900.

2) Markl, Zeitschr. f. Hygiene. 39. 1902. S. 86.

3) Ehrlich und Sachs, Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 492.

virtem Immunserum, so wurde die hämolytische Wirkung auf 6 ccm der 5 proc. Blutkörperaufschwung durch 2.4 ccm einer isotonischen Chlorbariumlösung vollkommen aufgehoben. Das Gemisch stand 2 Stunden im Thermostaten. Dann wurden die Erythrocyten abgeschleudert, es wurde von Neuem eine 5 proc. Aufschwemmung derselben in Kochsalzlösung hergestellt und zu dieser frisches Meerschweinchenserum (Complement) zugesetzt. Dieses rief beinahe vollständige Auflösung hervor. Die Erythrocyten hatten also, wie das schon Ehrlich feststellte, Zwischenkörper aus der Salzmischung in unverändertem Zustande (nicht durch das Salz beeinflusst) weggenommen.

Die Salzmischung selbst wurde dann mit Natriumsulfat titrirt, bis ein geringer Ueberschuss von Natriumsulfat vorhanden war. Die ganze Menge des Chlorbariums wurde so in der Flüssigkeit gefunden, durch den Zwischenkörper war von dem Salz nichts weggenommen worden. Das Complement wurde nach der Filtration des Bariumsulfats wieder frei gefunden und zwar (bei Anrechnung der Verdünnung) in seiner ganzen Menge. Das kann man daraus mit Sicherheit ersehen, dass die filtrirte Aufschwemmung von Bariumsulfat mit der nothwendigen Menge von inactivirtem Immunserum (Zwischenkörper) versetzt, die berechnete Menge Blutkörperchen zur Auflösung brachte.

Zweifellos war also das Complement an das Bariumchlorid vollständig gebunden und bei Fällung des schwefelsauren Baryts wieder in Freiheit gesetzt worden. Die Hemmung der Hämolyse durch Salzzusatz beruht darauf, dass das Salz sich in irgendwelcher Weise an das Complement anlagert und dies an der Vereinigung mit dem Zwischenkörper hindert.

Es fragt sich nun, als welcher Art man sich diese Vereinigung von Complement und Salz vorstellen soll. Etwa nach Art einer festen chemischen Verbindung? In diesem Falle sollte, wie man annehmen müsste, die Verdünnung der oben genannten Mischung von Erythrocyten, hämolytischem Serum und Chlorbariumlösung mit isotonischer Kochsalzlösung an der die Hämolyse hemmenden Wirkung nichts ändern. Obwohl, wie früher dargelegt wurde, die Verdünnung an und für sich schon auf die Hämolyse ungünstig einwirkt, sahen wir in eigenen auf diese Frage gerichteten Versuchen, dass die Verdünnung der hemmenden Chlorbariumlösung mit Kochsalzlösung eine Verminderung der hemmenden Wirkung zur Folge hat. Die hemmende Kraft des Salzes (hier des Chlorbariums), geht also dessen partialer Concentration parallel. Dies spricht nicht für eine feste chemische Vereinigung von Salz und Complement.

Die hämolytische und baktericide Kraft reinen Plasmas.

Aus dem Vorhergehenden ergiebt sich, dass Peptonplasma keineswegs mit dem normalen Plasma auf eine Stufe zu stellen ist. Wenn, wie im Anfang hervorgehoben wurde, alle Versuche an normalem Plasma wegen seiner erheblichen Gerinnungsfähigkeit grosse Schwierigkeiten bereiten, so konnte diese Klippe Dank den Mittheilungen Delezennes[1]) über die Herstellung vom Plasma aus Vogelblut umgangen werden.

Einer Gans wird mit reinen Instrumenten unter möglichster Vermeidung von Gewebs- und Gefässverletzungen die Carotis oder die grosse Halsvene aufgesucht und eine sterile, vollkommen reine Glascanüle eingebunden. Das zunächst ausströmende Blut wird weggethan, das weitere dann in sterilen, gereinigten Gläsern der Centrifuge direct aufgefangen und ausgeschleudert. Die oberen Theile des nun vorsichtig abgehobenen Plasmas halten sich dann zwei bis drei Wochen lang, ohne zu gerinnen.

Dieses Gänseplasma wurde nun zunächst auf seine hämolytische Fähigkeit untersucht. Diese ist in manchen Versuchen genau so stark wie im Gänseserum, in anderen sogar um das 2fache stärker.

Auch mit Oxalatplasma des Hundes gelingt der Versuch. In der Regel wirkt Oxalatplasma, welches auf gewöhnliche Weise hergestellt ist, gar nicht hämolytisch wegen des oben erörterten Einflusses der Salze. Bei grosser Vorsicht ist es nun aber möglich, Hundeblut mit nur 0,1 Proc. Kaliumoxalat herzustellen. Dasselbe gerinnt nicht. Seine hämolytische Wirkung ist genau gleichstark wie des zugehörigen Serums.

Auch die baktericide Fähigkeit des Gänseplasma gegenüber Bacterium coli ist genau so stark, wie die vom Gänseserum.

Beispiel.

	0 Stunden	3 Stunden	7 Stunden	18 Stunden
Inact. Gänseserum . .	657	784	20 000	∞
Gänseserum	588	4	0	0
Gänseplasma I . . .	988	0	0	0
Gänseplasma II . . .	598	0	0	2

Somit lässt sich mit voller Sicherheit durch directe Versuche die Anschauung von Buchner, Gruber und Wassermann bestätigen, dass die baktericiden und hämolytisch wirkenden Stoffe bereits im Blutplasma vorhanden sind.

1) Delezenne, Archives de physiologie. 9. 1897. S. 333, vgl. Fuld, Hofmeister's Beiträge 2.

Bemerkungen über die Gerinnung des Blutes.

Die Störung der Gerinnung tritt nach der ersten Injection von Witte-Pepton bei einem Hunde zunächst als Parallelerscheinung der Beeinträchtigung der Hämolyse auf. Indessen zeigen sich doch von vorneherein mancherlei Unterschiede in der Beeinflussung beider Vorgänge. Wie erwähnt, ist gegen die Störung der Gerinnung schnell Immunität zu gewinnen, während die Hämolyse nach jeder Peptoninjection gehemmt ist. Andererseits gelingt es nie, auch durch die grössten Gaben von Pepton nicht, die Hämolyse des Peptonblutes aufzuheben, während die Gerinnung schon nach mittleren Dosen von Pepton ausbleibt. Vor Allem aber enthält das Peptonblut nie einen Körper, welcher die hämolytische Fähigkeit anderen Blutes hemmt. Die Gerinnung dagegen ist nicht nur im Peptonblut aufgehoben, sondern Peptonblut hemmt auch die Gerinnung anderer Flüssigkeiten, z. B. fremden Blutes. Es hemmt ferner, wie wir in zahlreichen Versuchen feststellen konnten, die gerinnende Wirkung der verschiedensten frischen Sera auf Gänseplasma, sowie diejenige von Alexander Schmidt's Fibrinferment auf Gänseplasma. Diese hemmende Wirkung ist bei verschiedenen Arten von Peptonplasma offenbar im Zusammenhang mit dem wechselnden Grade der Intoxication verschieden stark ausgeprägt.

Es spricht diese Thatsache für die Anwesenheit einer fremden, die Gerinnung hemmenden Substanz im Peptonplasma. Das Pepton selbst ist sicher nicht das wirksame. Denn einmal ist die hemmende Wirkung von Pepton in vitro eine ungleich viel geringere[1]). Ferner enthält das Plasma schon kurze Zeit nach der Injection überhaupt kein Pepton mehr oder höchstens Spuren davon[2]).

Endlich ist die Mitwirkung der Leber nothwendig, um die Peptonwirkung zu Stande zu bringen[3]), und durch Spiro und Ellinger wurde in Hofmeister's Laboratorium mit Sicherheit festgestellt[4]), dass die Aufhebung der Gerinnung nicht auf die Einführung hydrolysirten Eiweisses als solches in die Blutbahn, sondern auf Substanzen zurückzuführen ist, welche diesen Eiweissspaltungsproducten innig anhaften.

Die gerinnungshemmende Substanz des Peptonplasma ist durch

---

1) Dastre et Floresco, C. r. soc. biologie. 1896. S. 360.

2) Schmidt-Mülheim, Archiv f. Physiol. 1880. S. 33. — Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 5. S. 318.

3) Contejean, Archives de physiologie. 1895. — Gley, C. r. soc. biol. 1896. S. 1053. — Gley et Pachon, Ebenda. 1896.

4) Spiro und Ellinger. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 23. S. 121.

halbstündiges Erwärmen auf 59° nicht zerstörbar. Auf diese Weise kann man mit diesem Körper arbeiten, ohne gleichzeitig auch das Fibrinogen und Fibrinferment (?) des Peptonplasma den zu untersuchenden Flüssigkeiten zuzusetzen. Wirkt die gerinnungshemmende Substanz nun etwa in so unbestimmter Weise, wie die Salze die Gerinnung hemmen? Oder handelt es sich um eine specifische Wirkung im Sinne eines Antikörpers? Spiro und Ellinger haben[1]) schon auf diese zweite Möglichkeit hingewiesen.

Die Frage ist sehr schwierig zu beantworten. Denn bei den Substanzen, welche mit der Gerinnung zu thun haben, ist die Wirkung überhaupt eine viel weniger weit beschränkte, als wir es z. B. aus dem Gebiete der Bakterienwirkungen gewöhnt sind. Bordet und Gengou haben[2]) zwar einen Antikörper gegen das Fibrinferment des Kaninchens erzeugt, welcher nur dieses eine Fibrinferment beeinflusst, die Fibrinfermente anderer Thiere in ihrer Wirksamkeit dagegen nicht stört. Indessen sonst wirken die Fibrinfermente der verschiedensten Thiere auf die gleiche gerinnungsfähige Flüssigkeit, z. B. Pepton- oder Salz- oder Gänseplasma, soviel bekannt, etwa gleichartig.

Die Angaben über die Einwirkungen, durch welche Peptonplasma zur Gerinnung zu bringen ist, lauten in der Literatur sehr verschieden. Das hängt einmal gewiss mit der verschiedenen Stärke der Peptozymvergiftung zusammen. Plasma eines schwach vergifteten Thieres gerinnt von selbst, wenn auch nach langer Zeit, während Plasma nach grossen Dosen Pepton sich dauernd ungeronnen hält. Gut wirksames Fibrinferment soll nach manchen Autoren Peptonplasma zur Gerinnung bringen, nach anderen nicht. Wir fanden, dass unter der Einwirkung von Alexander Schmidt's Fibrinferment manches Peptonplasma gerinnt, manches nicht. Das hängt eben mit der Stärke der Vergiftung, d. h. der Einwirkung auf das Blut zusammen.

Viel stärkerer und sicherer als Fibrinferment wirkt Gewebeextrakt auf die Gerinnung von Peptonplasma.

Die Leber eines frisch getödteten Thieres (Hund, Meerschweinchen, Gans) wird mit grossen Mengen 0,9 procentiger Kochsalzlösung von der Pfortader aus ausgespült. Es gelingt so, alles Blut aus ihr zu entfernen, die Leber wird sehr hell. Dann wird die Leber durch die Fleischhackmaschine geschickt und der Brei im Eisschrank 18 Stunden mit dem gleichen Volumen 0,9 procentiger Kochsalzlösung ausgezogen. Das helle, opalescirende Filtrat wurde nun zu verschiedenen gerinnungsfähigen Flüssigkeiten zugesetzt.

1) Spiro und Ellinger, l. c.

2) Bordet u. Gengou, Annal. de l'institut Pasteur. 1901. Bd. XV. S. 129.

Dass Zellauszüge die Gerinnung befördern, ist schon längst bekannt. Wooldridge[1]) setzte Leukocyten („Gewebefibrinogen“) zu Peptonplasma und liess dasselbe dadurch gerinnen. Durch Delezenne lernten[2]) wir die Ursache der schnellen Gerinnung des Vogelbluts in der Beimischung von Gewebssaft sehen. Gänseblut, welches aus einem gewöhnlichen Hautschnitt gewonnen wird, gerinnt z. B. in 3 Minuten. Fängt man dagegen Gänseblut aus einer Vene direct auf, so bleibt es mehrere Stunden flüssig. Spangaro[3]) und Arthus[4]) fanden die gleichen Verhältnisse für das Blut und Gewebssaft der Säugethiere. Gänseblut, welches aus der Vene direct gewonnen ist, gerinnt, selbst wenn es geschlagen wird, nur sehr langsam, braucht z. B. eine Stunde ehe Fibrin ausgeschieden wird. Das Plasma solchen Gänsebluts, welches durch halb- oder einstündiges Ausschleudern gewonnen ist, gerinnt in der Regel mehrere Wochen lang nicht oder überhaupt nicht; da kommen Schwankungen vor, die man noch nicht vollständig übersieht: möglicher Weise wirkt die Anwesenheit von Fett günstig auf die Gerinnung: das Blut von Gänsen, die gehungert haben, scheint am schlechtesten zu gerinnen.

Setzt man zu Gänseplasma, welches spontan überhaupt nicht gerinnt, Leberextrakt, so gerinnt es etwa innerhalb 15 Minuten im Brutofen. Nur wenn das Plasma alt geworden ist, d. h. im Eisschrank ca. 14 Tage gestanden hatte, nur dann vermag auch Leberextrakt dieses Plasma überhaupt nicht oder nur äusserst langsam und in ganz geringem Grade zur Gerinnung zu bringen. Stark wirksames Fibrinferment lässt frisches Gänseplasma keinesfalls schneller, eher langsamer gerinnen als Leberextrakt, während das alte Gänseplasma, welches durch Leberextrakt unbeeinflusst blieb, bei Zusatz von Fibrinferment sofort gerann.

Diese Verhältnisse gewinnen ein gewisses Interesse, wenn man die Einwirkung von Fibrinferment und Gewebeextrakt noch auf einige andere gerinnungsfähige Flüssigkeiten untersucht.

Zunächst wird die Gerinnung vom ganzen Blut durch Zusatz von Gewebeextrakt wesentlich gefördert. Aus der Vene gewonnenes Gänseblut, welches spontan erst nach Stunden gerinnt, wurde nach Zusatz von Gänseleberextrakt in 3 Minuten fest. Hundeblut, dessen

---

1) Wooldridge, Die Gerinnung des Blutes. Uebersetzt von M. von Frey. Leipzig 1891.

2) Delezenne, Archiv de physiologie. 1897. S. 333 u. 347.

3) Spangaro, S., Archiv. ital. de biologie. Bd. XXXII. 1899. S. 210.

4) Arthus, C. r. de la Soc. de Biol. 1902. S. 136.

Gerinnungszeit 3—4 Minuten beträgt, gerinnt nach 30 Secunden bei Zusatz von Extrakt der Hundeleber.

Merkwürdiger Weise hat Gänseleberextrakt, das so beschleunigend auf Gänseblut wirkt, gar keinen Einfluss auf die Gerinnung von Hundeblut. Hundeblut gerinnt nicht so schnell nach Zusatz von Gänseleberextrakt wie nach Zusatz einer gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung. Andererseits beschleunigt Hundeleberextrakt die Gerinnung von Gänseblut erheblich (auf 5—6 Minuten), wirkt aber nicht so stark wie Gänseleberextrakt. Man sieht hier also die Andeutungen einer specifischen Wirkung.

Eine Lösung von Fibrinogen, welches genau nach Hammarsten's Vorschriften[1]) hergestellt ist, gerinnt, wie bekannt, bei Zusatz von Fibrinferment innerhalb einiger Minuten, während Gewebesaft (Leberextrakt) gänzlich ohne Wirkung auf diese Fibrinogenlösung ist.

Also Gewebesaft wirkt stark auf frisches Gänseplasma und Peptonplasma, ist wirkungslos auf altes Gänseplasma und Fibrinogenlösung, während diese beiden Lösungen durch Zusatz von Fibrinferment sofort gerinnen. Dieses Fibrinferment wirkt aber schwächer als Gewebeextrakt auf Gänseplasma und viel schwächer auf Peptonplasma.

Was ist nun die Bedeutung des Gewebeextraktes? Wie wirkt er? Enthält er Fibrinferment oder Prothrombin?

Fibrinferment ist gewiss nicht im Gewebeextrakt enthalten. Denn, wie erwähnt, bringt er Fibrinogenlösung, die nach Zusatz von Fibrinferment sofort gerinnt, nicht zur Gerinnung. Ferner ist es mittelst der Alexander Schmidt'schen Methode nie gelungen aus Geweben Thrombin darzustellen.

Enthält aber der Gewebesaft vielleicht Prothrombin im Sinne von Pekelbaring und Arthus, d. h. eine Substanz, welche bei Anwesenheit von Kalksalzen in Fibrinferment (Thrombin), übergeht? Diese Frage ist von Arthus verneint worden[2]), indem bei seinen Versuchen Zusatz von Gewebeextrakt zu Fluoratplasma keine Gerinnung hervorrief. Unsere Versuche in dieser Richtung waren nicht ganz eindeutig. Hundefluoratplasma gerann bei Zusatz von Kalksalz allein nicht, gerann aber schnell, wenn ausser Kalksalz noch Nierenextrakt zugefügt wurde. Indessen diese Gerinnung blieb aus, wenn noch 5 pro Mille Kaliumfluorat zugefügt wurde. Wir möchten diese Thatsache doch in dem gleichen Sinne wie Arthus verwenden. Denn die Wirkung des Fibrinfermentes wird selbst durch einen

1) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXII. S. 333.

2) Arthus, C. rend. soc. biol. 1902. S. 136.

Kaliumfluoratgehalt von 3 Proc. nicht mit Sicherheit aufgehoben. Es ist deshalb kaum wahrscheinlich, dass es sich bei der Wirkung der Gewebeextrakte um Thrombin oder dessen Vorstufen handelt. Dagegen spricht auch, dass Hammarsten's Fibrinogen mit Gewebeextrakt und Kalksalzen nicht gerannen.

Arthus sieht die Wirkung des Gewebeextrakts in einer Beeinflussung der Leukocyten; er soll dieselben zu einer verstärkten Abscheidung von Fibrinferment anregen. Indessen auch diese Meinung vermögen wir nicht zu theilen. Denn Gänseplasma gerinnt auch nach wiederholtem Abschleudern, wenn es ganz sicher völlig frei von Zellen ist, sofort bei Zusatz von Gewebeextrakt.

Wir möchten uns vielmehr die Vorstellung machen, dass es wie bei den Immunisirungs- und den hämolytischen Vorgängen so auch bei der Blutgerinnung auf das Zusammenwirken mehrerer Substanzen ankommt.

XX.

Aus dem „Laboratory of experimental Pharmakology and Therapeutics, Harvard Medical School“ und dem „Chemical Laboratory, Massachusetts General Hospital.“ Boston, Massachusetts, U. S. A.

Ueber Durchblutung isolirter Nieren und den Einfluss defibrinirten Blutes auf die Secretion der Nieren.

Von

Franz Pfaff und **Maurice Vejnx-Tyrode.**

In den letzten Jahrzehnten wurde zur Entscheidung biologischer Fragen wiederholt die Durchblutung isolirter Organe benutzt.

Eine Durchblutung isolirter Nieren ist, wie Jacobj [1]) angiebt, zuerst von Locke im Jahre 1849 und dann von Bidder im Jahre 1862 ausgeführt worden.

Später wurde die Methode mit mehr vervollkommneter Technik von Ludwig's Schülern, wie A. Schmidt [2]) und A. Mosso [3]), gebraucht. Auch andere Forscher, wie Bunge und Schmiedeberg [4]), A. Hoffmann [5]), Schmiedeberg [6]), v. Schröder [7]), J. Munck [8]) u. s. w., bedienten sich in ihren Untersuchungen wiederholt der Durchblutung isolirter Nieren.

---

1) C. Jacobj, Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender Organe. Dieses Archiv. XXVI. 1890. S. 388.

2) Alexander Schmidt, Die Athmung innerhalb des Blutes. Bericht über die Verhandlg. d. kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften. 1867. S. 113.

3) A. Mosso, ibid. 1874. Von einigen neuen Eigenschaften der Gefässwand.

4) G. Bunge und O. Schmiedeberg, Die Bildung der Hippursäure. Dieses Archiv. VI. S. 245.

5) A. Hoffmann, Ueber die Hippursäurebildung in der Niere. Dieses Archiv. VII. S. 233.

6) O. Schmiedeberg, Ueber Oxydationen und Synthesen im Thierkörper. Dieses Archiv. XIV. S. 288.

7) W. v. Schröder, Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffes. Dieses Archiv. XV. S. 380.

8) J. Munck, Zur Lehre von den secretorischen und synthetischen Processen in der Niere, sowie zur Theorie der Wirkung der Diuretica. Virchow's Archiv. CVII. S. 291 u. s. w.

In den letzten 10 Jahren hat sich besonders C. Jacobj mit der Verbesserung der Technik der Durchblutung isolirter Organe beschäftigt und in seiner Abhandlung des Näheren sein Verfahren beschrieben. — Mit Hülfe eines Apparates, den er „Hämatisator" nennt, gelang es Jacobj, statt des, von früheren Experimentatoren gebrauchten, constanten Blutstromes, einen unterbrochenen Blutstrom durch die isolirten Nieren zu leiten und so die künstliche Circulation mehr der natürlichen nachzuahmen. In seiner letzten Verbesserung des „Hämatisators" vermied Jacobj, eine directe Mischung von Blut mit atmosphärischer Luft, — betreffs Arterialisirung des aus der Vena renalis ausfliessenden Blutes — und liess die Oxydation des venösen Blutes vermittelst eines eingeschalteten Lungensystems vor sich gehen.

Die letzte Verbesserung des Jacobj'schen Apparates stellt praktisch einen doppelten „Hämatisator" dar, in dem zwei isolirte Organe gleichzeitig durchblutet werden, d. h. das eine, — die Lunge, dient zur Oxydation des für die Speisung des anderen Organes nöthigen Blutes.

Was speciell die Durchblutung isolirter Nieren anbelangt, so gelang es Jacobj, laut den veröffentlichen Versuchsprotokollen, eine verhältnissmässig gute Circulation in dem isolirten Organ herzustellen.

Die isolirte Niere kann wohl aber nur dann als normal angesehen werden, wenn sie neben guter Circulation auch ihre normale Function verrichtet.

Die Secretion eines, wenn auch verdünnten, sonst doch aber nur normale Harnbestandtheile enthaltenden Nierensecrets muss das Richtmaass sein, nach welchem die Lebensthätigkeit einer isolirten Niere beurtheilt werden soll. Enthält die aus den Ureteren abfliessende Flüssigkeit pathologische Producte beigemengt, — und entspringen dieselben nicht erst dem Nierenbecken oder den Ureteren, — dann functionirte die isolirte Niere nicht normal, und die Versuchsanordnung war fehlerhaft.

In seiner ersten Abhandlung gab Jacobj auf das Secretionsproduct der isolirten Nieren keine Beachtung und versprach, über die Functionsfähigkeit seiner isolirten Nieren später zu berichten. In seiner zweiten, in Gemeinschaft von W. von Sobieranski ausgeführten Arbeit [1]), versuchen die Autoren, die normale Lebensfähigkeit der isolirten Nieren theils durch Färbeversuche der Nieren zu

1) Ueber das Functionsvermögen der künstlich durchbluteten Niere. Dieses Archiv. XXIX. S. 25.

ermitteln, theils durch die chemische Untersuchung der ausgetretenen Ureterenflüssigkeit zu erbringen.

Mit den ersteren, — die allein, an und für sich, wenn auch richtige Resultate liefernd, doch nicht beweiskräftig sind, — wollen wir uns hier nicht befassen.

Was nun die zweite Beweisführung anbelangt, — die Secretion eines normalen Nierensecretes des isolirten Organes — so haben die Experimentatoren dieselbe nicht erbracht.

Die von den Autoren angeführten Versuchsprotokolle ergeben, dass die isolirten Nieren nicht mehr fähig waren, ein normales Secretionsproduct zu liefern.

In den ersten 2 Versuchen secernirten die Nieren überhaupt nicht, trotzdem die Färbungsversuche ein normales Nierengewebe ergaben.

Laut des dritten Versuchsprotokolles wurde im Anfang des Versuches eine sehr kleine Quantität einer neutralen, Spuren von Eiweiss enthaltenden Flüssigkeit secernirt, die jedoch sogleich schwach alkalisch und röthlich gefärbt wurde, mithin wohl Blutfarbstoff enthielt.

Auf Eiweiss wurde diese Flüssigkeit nicht mehr untersucht.

In dem vierten Versuch, der als beweiskräftig gelten soll, secernirte die isolirte Niere im Ganzen 5 ccm einer alkalischen Flüssigkeit, die neben 0,4 Proc. Harnstoff, auch 0,82 Proc. Eiweiss (!) enthielt; — eine Flüssigkeit, die entschieden nicht der Zusammensetzung eines, wenn auch verdünnten, so doch sonst normal zusammengesetzten Nierensecretes entspricht.

In dem fünften und letzten Versuche wurde im Anfang des Versuches eine saure, beim Kochen mit Essigsäure klar bleibende Ureterenflüssigkeit gesammelt, die jedoch sehr bald von einer neutralen, dann schwach alkalisch reagirenden Flüssigkeit gefolgt wurde, die die Reaction auf Eiweiss gab.

Es ist dies das einzige Experiment in welchem die Experimentatoren wenigstens zu Anfang des Versuches sauren Harn erhielten, im Ganzen 4,3 ccm.

In der letzten Veröffentlichung Jacobj's, welches die letzte Verbesserung des Durchblutungsapparates beschreibt, werden keine Nierendurchblutungen veröffentlicht. —

Die mit dem „Hämatisator“ unter alternirendem Blutdruck durchspülte Niere lieferte demnach kein besseres Secretionsproduct, als die nach der alten Methode mit constantem Blutdruck gespülte Niere.

Auch ist die Blutmenge, die durch eine isolirte Niere unter alternirendem Drucke durchgeht, keine grössere, als unter einem constanten Druck, wie aus den Versuchsprotokollen leicht ersichtlich. Doch muss der, in der Jacobj'schen Methode angewandte, alternirende Druck, als mehr den natürlichen Bedingungen entsprechend, als ein Fortschritt in der Technik der Durchblutungen der isolirten Organe angesehen werden.

Da nun aber trotz guter Speisung der isolirten Nieren mit unvermischtem, defibrinirtem Blute die Nieren kein normales Secretionsproduct lieferten, so muss der Mangel einer normalen Function der Organe auf einer anderen Ursache des Versuches beruhen. —

Wir stellten uns nun die Aufgabe, die Durchblutung der isolirten Niere nochmals experimentell zu bearbeiten, in der Hoffnung durch veränderte Versuchsbedingungen auch ein normales Nierensecret zu erhalten.

Wir haben eine sehr lange Reihe von Durchblutungen ausgeführt, wollen aber gleich vorausschicken, dass wir das uns gestellte Ziel nicht erreicht haben.

Unsere ganz unerwartet erhaltenen Resultate sind aber derartige, dass sie ein ganz neues Licht auf die Frage der Durchblutungsmethoden werfen.

Unsere Experimente zeigen, dass weder mit der alten, noch mit der neuen Durchblutungsmethode der Nieren diese Organe lebensfähig, speciell secretionsfähig erhalten werden können, und dass demgemäss die Technik der Durchblutungsmethode, der Nieren wenigstens, vollständig geändert werden muss. Wir begannen unsere Versuche im Jahre 1899, im Januar, und haben im Ganzen 131 Experimente ausgeführt. Eine kurze vorläufige Mittheilung unserer Resultate erschien vor mehr als zwei Jahren[1]).

Im Beginn suchten wir die Versuchsanordnungen in der verschiedensten Art und Weise zu modificiren, in der Hoffnung, wie gesagt, ein normales Secretionsproduct der Nieren zu erhalten.

Als alle dahinzielenden Versuche fehlschlugen, versuchten wir den Beweis zu erbringen, warum unter den gegebenen Verhältnissen die Nieren nicht secretionsfähig waren.

Da die vor uns mit Durchblutung isolirter Nieren sich be-

---

1) Unsere Arbeit war schon über 2 Jahre abgeschlossen, durch äussere Umstände wurde ihre Veröffentlichung so lange verzögert.

On the influence of defibrination on the secretion of the Kidney. Dr. Franz Pfaff and M. Vejnx-Tyrode. Journal of the Boston society of medical sciences. 1900. p. 201.

schäftigenden Experimentatoren weder mit guter constanter noch mit guter alternirender Blutcirculation des defibrinirten Blutes die Nieren zur normalen Secretion bringen konnten, so konnte das Misslingen der Versuche wohl nicht an der mangelhaften Circulation liegen.

Wir versuchten nun vorerst die Nieren mit unverdünntem, defibrinirtem Blute zu speisen, dabei einen constanten Blutstrom anwendend, hatten aber das isolirte Organ in einem hermetisch schliessenden Apparat aufgestellt, der uns gestattete, den ganzen Versuch in einer Sauerstoffatmosphäre vorzunehmen, in der wir den Druck nach Belieben erhöhen konnten.

Wir folgten hierbei einer Arbeit Haldanes[1]), die auch schon von Porter[2]) und F. S. Locke[3]) benutzt wurde.

Haldanes constatirte, dass mit Kohlenstoffmonoxyd genügend vergiftete Thiere in gewöhnlicher Luft sterben, dass sie aber die Vergiftung in Sauerstoff von zwei Atmosphärendruck überleben können.

Wir hofften, wenn wir dem die Nieren speisenden, defibrinirten Blutstrome comprimirten Sauerstoff beigäben, dass dann event. das secernirende Nierenepithel zur normalen Thätigkeit veranlasst würde.

Wir construirten zu diesem Zweck einen neuen Apparat, in welchem die Niere in einem hermetisch verschlossenen Raum war, und der Sauerstoff unter Druck eingelassen wurde. Die Beschreibung des Apparates und der verschiedenen Versuche können wir unterlassen, da unsere erhaltenen Resultate nicht besser ausfielen, als die unserer Vorgänger. In manchen Versuchen kam absolut keine Flüssigkeit aus den Ureteren in anderen Versuchen floss bis 20 ccm und mehr aus den Ureteren, heraus, die aber stets Eiweiss enthielten und sehr oft Blut beigemengt hatten, mithin nicht als Harn angesprochen werden konnten.

In fast allen Versuchen war die gesammelte Ureterenflüssigkeit auch von Anfang an alkalisch, in vereinzelten Fällen zu Anfang des Versuches auch sauer.

In den vielen Versuchen, die wir angestellt, fiel uns dagegen auf, dass die Stromgeschwindigkeit des defibrinirten Blutes in den isolirten Nieren oft ganz beträchtlich schwankte. In manchen Versuchen kam das Blut aus der Vena renalis nur tropfenweise heraus,

1) Journal of Physiologie. 1895. Vol. XVIII. p. 211.

2) W. T. Porter, A new method for the study of the isolated mammalian heart. Americ. Journ. of Physiology. I. p. 511.

3) F. S. Locke, Centralbl. f. Physiologie. XII. 1899. S. 353.

in anderen wiederum floss es in breitem Strome. Wir forschten der Ursache nach und glauben dieselbe auf die Wirkung des defibrinirten Blutes auf die Gefässwände zurückführen zu müssen.

Schon Stevens und Lee[1]), die mit Fröschen und Schildkröten gearbeitet haben, haben bei diesen Kaltblütern direct nachgewiesen, dass defibrinirtes Blut oder Serum die Gefässwände contrahirt und so den Blutdruck in den Arterien erhöht.

Mosso[1]), der auch mit isolirten Nieren arbeitete, hatte im Allgemeinen überhaupt keine gute Circulation in seinen isolirten Organen. Er bemerkte aber schon, dass im Anfange seiner Versuche die Circulation des defibrinirten Blutes eine verhältnissmässig gute war, dass aber schon nach einigen Minuten der Ausfluss aus der Nierenvene sich sehr verminderte. Er glaubt diese Aenderung auf eine Elasticitätsveränderung der Gefässwände zurückführen zu müssen. Bernstein[2]) machte ähnliche Beobachtungen bei seinem Versuchen der Durchblutung von Hundebeinen. Er glaubt die Verminderung in der Circulation auf eine Contraction der Muskeln in den Gefässwänden suchen zu dürfen.

Andere Autoren, wie Ludwig und Schmidt, Worm Müller u. s. w. machten in ihren Experimenten mit defibrinirtem Blut ähnliche Beobachtungen.

Wenn die von Stevens und Lee in ihren Versuchen an Kaltblütern beobachtete Contraction der Gefässwände durch defibrinirtes Blut auch auf Warmblüter übertragbar wäre, so müsste bei Anwendung geeigneter pharmakologischen Agentien dieser Zusammenziehung der Gefässe entgegengewirkt werden können und so eine gute Circulation in isolirten Nieren mit defibrinirtem Blut in jedem Falle möglich gemacht werden.

Dieses ist auch, wie wir uns wiederholt überzeugt haben, der Fall. Aber auch in solchen Experimenten, in denen die Circulation durch die isolirten Nieren an und für sich eine gute war, konnte dieselbe durch Beifügung von Chloralhydrat oder Chloroform zum defibrinirten Blut noch gesteigert werden. Natürlich ist es nicht nöthig, dem defibrinirtem Blute nachträglich Chloroform oder Chloralhydrat beizufügen, wenn das Thier vor der Verblutung eines dieser Agentien in genügender Menge empfangen hatte.

---

1) Lewis T. Stevens and Frederic S. Lee, The action of intermittent pressure and of defibrinated blood upon the blood vessels of the frog and the terrapin. Studies from the biological Laboratory Johns Hopkins University. III. 99.

2) A. Mosso, Von einigen Eigenschaften der Gefässwand.

3) Bernstein, Versuche zur Innervation der Blutgefässe. Pflüger's Archiv. XV. 575.

In solchen Fällen geht die Circulation von Anfang an gut in der isolirten Niere und nur nach und nach verringert sie sich, kann aber durch nunmehriges Hinzufügen von Chloroformwasser oder Chloralhydrat wieder gesteigert werden. Wir glauben die grosse Verschiedenheit in der Circulation der isolirten Nieren, wie sie von den verschiedenen Autoren erhalten wurde, auf den Umstand zurückführen zu müssen, dass einige Experimentatoren Chloroform oder dergleichen als Anästheticum benutzt haben, während von anderen, — es ist dies nicht angegeben, — wohl nur Morphin oder dergl. gebraucht worden ist. Je nach der Menge des angewandten Narkoticums wird natürlich auch der lähmende Einfluss auf die Gefässwand ein verschieden markanter gewesen sein. Einige Verprotokolle sollen unsere Resultate illustriren.

Als Versuchsthiere benutzten wir Hunde, Katzen und Kaninchen. Bei den beiden letzteren Gattungen wurde meist das Blut von drei Thieren benöthigt, um die Circulation in einer isolirten Niere mit ungemischtem, defibrinirtem Blute vorzunehmen.

Versuch Nr. 1.

Drei Kaninchen: a) 1820 g, b) 1670 g, c) 1570 g schwer erhalten um 9 h. 30 m. Vormittags je 1,6, 1,3 und 1,2 g Chloralhydrat. Um 10 h. 30 m., 11 h. und 11 h. 30 m. verblutet und von 50 zu 45 ccm Blut von jedem Thier erhalten. Cantülen in Nierenarterie, Vene und Ureter, dann das Organ in den Apparat eingestellt. — Organ und zuzuführendes Blut auf ungefähr Bluttemperatur gehalten. Ueber den Verlauf des Versuches geben folgende Daten Aufschluss:

Zeit	Blutdruck in mm Hg.	Temperatur des Blutes in °C.	Temperatur des Organs in °C.	Circulation pro Minute in ccm	Bemerkungen
12 h.	95	39	41	3	—
12 = 15 m.	—	—	—	—	0,15 Chloralhydrat dem Blute zugefügt.
12 = 30 =	95	38	40	5	—
12 = 45 =	95	40	40	5	—
12 = 55 =	95	40	38	9	—
1 =	—	—	—	—	2 ccm Ureterenflüssigkeit, stark alkalisch, etwas blutig.
1 = 03 =	95	40	38	11	—
1 = 10 =	—	—	—	—	0,7 ccm Ureterenflüssigkeit, stark alkalisch, blutig.
1 = 15 =	90	39	42	12,5	—
1 = 30 =	90	33	38	12,5	—
1 = 40 =	—	—	—	—	1,2 ccm Ureterenflüssigkeit, blutig, stark alkalisch.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Temperatur des Blutes in ° C.	Temperatur des Organs in ° C.	Circulation pro Minute in ccm	Bemerkungen
1 h. 47 m.	92	38	42	12	Venenblut beinahe so roth wie das zufliessende arterielle Blut. Auch in früheren Experimenten an Kaninchen wurde dies beobachtet, sobald die Ausflussgeschwindigkeit 10 ccm pro Minute überschritt.
2 "	—	—	—	—	0,8 ccm Ureterenflüssigkeit blutig.
2 " 05 "	90	38	35	14,5	—
2 " 10 "	—	—	—	—	1,2 ccm Ureterenflüssigkeit stärker blutig.
2 " 15 "	90	39	38	16,5	—
2 " 16 "	—	—	—	—	3 ccm blutige Ureterenflüssigkeit.
2 " 30 "	—	—	—	—	1,5 ccm blutige Ureterenflüssigkeit.
2 " 35 "	90	38	41	16	—

Versuch abgebrochen. Die Niere zeigte makroskopisch normales Verhalten, nur war die Region der Medulla etwas dunkel.

Versuch Nr. 2.

Hund, 22 Pfund schwer. 9 h. 30 m. Vormittags 0,06 g Morphin subcutan. Um 10 h. 10 m. Thier verblutet, ungefähr 600 ccm defibrinirtes Blut erhalten. Um 10 h. 55 m. war die Niere im Durchblutungsapparat. Temperatur des Organes und zugeleiteten Blutes wird möglichst constant auf 38° C. gehalten. Blutdruck auf 100 mm Hg.

Von 10 h. 58 m. bis 2 h. 15 m. variirte die Blutcirculation von 5—28 ccm pro Minute. — Von 11 h. 30 m. bis 2 h. 15 m. variirte die Blutcirculation nur zwischen 18 und 28 ccm.

Um 2 h. 20 m. und 2 h. 40 m. werden zu dem Blute je 0,5 ccm Aether zugesetzt. Die Durchflussgeschwindigkeit blieb zwischen 13—18 ccm pro Minute.

Nun werden dem Blute 1,6 Chloralhydrat beigegeben, die anderen Versuchsbedingungen bleiben dieselben; die Circulation steigt in einigen Minuten auf 40 ccm Blut pro Minute und gleich darauf auf 60 ccm.

Durch 3 Stunden vorher war die Circulation nie über 28 ccm gestiegen, während durch das Chloralhydrat dieselbe auf 40 und 60 ccm stieg.

Versuch Nr. 3.

Hund, 43 Pfund schwer. Mit Morphin und Aether narkotisirt. Verblutet. Niere exstirpirt und Canülen wie gewöhnlich eingeführt. Organ in den Durchblutungsapparat.

Während der ersten Stunde der Durchblutung war die Circulation nie höher als 5 ccm pro Minute und fiel nach und nach auf 3 ccm, trotzdem Blutdruck bis auf 210 mm Hg. erhöht wurde. Nach einer Stunde wurden die 800 ccm Durchleitungsblut mit 2,0 g Chloralhydrat vermischt.

In einer Minute stieg die Durchblutungsgeschwindigkeit auf 60 ccm Blut pro Minute bei nur 80 mm Hg. und auf 80 ccm pro Minute bei 210 mm Hg. Druck.

Die Durchflussgeschwindigkeit blieb dieselbe für die nächsten 1½ Stunden. Das Blut wurde dann aus Versehen überhitzt, und die Durchflussgeschwindigkeit fiel auf 15 ccm bei 210 mm Hg.

Versuch Nr. 4.

Ein grosser Hund war längere Zeit chloroformirt worden, dann verblutet. Im Ganzen werden 2 l Blut erhalten. 25 Minuten nach dem Tode des Thieres war die Niere im Durchblutungsapparat.

Im Anfang des Versuches war die Durchflussgeschwindigkeit 41 ccm pro Minute, fiel aber nach und nach auf 8 ccm pro Minute. Zu 750 ccm Blut werden 20 ccm Chloroformwasser zugefügt und die Durchblutung mit diesem Gemisch fortgesetzt. Nach 7 Minuten stieg die Durchflussgeschwindigkeit auf 14 ccm pro Minute, dann auf 15, 16½, 21, 24, 29 und schliesslich auf 36 ccm pro Minute bei 110 mm Hg.

Nun wurde wieder mit dem vorher gebrauchten, defibrinirten Blute die Durchblutung fortgesetzt, und die Blutcirculation fiel in einigen Minuten auf 6 ccm, dann auf 5 ccm beim gleichen Blutdruck.

Zu dem vorher gebrauchten Chloroformblut werden wieder 15 ccm Chloroformwasser zugefügt und nun damit wieder die Circulation ausgeführt, ohne den Blutdruck zu erhöhen. — Die Durchflussgeschwindigkeit stieg sehr bald auf 12, 15, 21, 25, 28½, 31½, 33, 38½ ccm pro Minute (natürlich bei gleichem Blutdruck). Nun wurde wieder das Blut durchgeleitet, dem kein Chloroform beigegeben war, und die Circulation fiel sehr bald auf 7, 5 und 4 ccm pro Minute.

In einigen von unseren Durchblutungsversuchen erzielten wir eine sehr grosse Durchflussgeschwindigkeit, bis auf 200 ccm pro Minute, so dass über 10—12 l Blut in einer Stunde durch die isolirte Niere flossen, aber in keinem unserer Versuche konnten wir das Organ zu normaler Secretion bringen, trotzdem wir die Versuchsbedingungen auf verschiedene Art und Weise modificirten. Z. B. zum Blut: Harnstoff, Diuretin, Infusum digitalis, Strophantus u.s.w. beifügten, die Nieren selbst aber möglichst wenig behandelten und zu diesem Zweck schliesslich die zu durchblutenden Nieren in situ liessen, und nur die Gefässe der Nierenkapsel unterbanden, in die zu- und ableitenden Blutgefässe Canülen einbanden und in den Ureter eine solche einführten.

Immer ein negatives Resultat was normales Secretionsproduct anbelangt! Schliesslich, um die Operation auf ein Minimum zu reduciren und die mechanische Berührung der Nieren möglichst zu beschränken, verfuhren wir folgendermassen: Wir chloroformirten

einen Hund, führten in beide Ureteren Cantlen ein. Verbluteten den Hund theilweise, — defibrinirten das Blut und leiteten dasselbe durch die eine Arteria renalis in die eine Niere, die auch in situ geblieben war, während die andere Niere, durch den von dem Thiere selbst besorgten Kreislauf gespeist wurde.

Um die zur Speisung mit defibrinirten Blute nöthige Blutmenge zu haben, mussten wir dem Tiere noch verschiedene Male Blut entziehen. Dasselbe wurde jedesmal defibrinirt und filtrirt und dann auf Körpertemperatur gebracht und dann erst injicirt.

In diesem Experiment wurde, nachdem die Ureterencanülen beiderseitig eingeführt waren, die Blutcirculation in der einen Niere nur auf 30 Secunden unterbrochen, d. h. gerade so lange um die Canüle in die Nierenarterie einzuführen. Aber auch hier kam von der Niere, die nur mit defibrinirtem Blute gespeist war, kein Harn, — die andere Niere, aber, die nicht berührt worden war, und Anfangs mit normalem Blute, dann nach und nach mit defibrinirtem Blute durch die Körpercirculation gespeist war, hatte im Ganzen 30 ccm Flüssigkeit secernirt, die Flüssigkeit war aber stark blutig und alkalisch!

Wir kamen nunmehr auf den Gedanken, den directen Einfluss von defibrinirtem Blute auf die Nierensecretion zu studiren.

In der folgenden Reihe von Experimenten wurde das narkotisirte Thier wiederholt von der Carotis aus zu Blut gelassen, das Blut defibrinirt, filtrirt, auf Körpertemperatur gebracht und in die Vena jugularis wieder eingeführt.

Manchmal, nachdem nur ein paar Mal defibrinirtes Blut in die Jugularvene zurückgebracht worden war, verendete das Thier plötzlich, die Athmung und die Circulation sistirend.

Im Allgemeinen, wenn das Blut gut defibrinirt war, glückten unsere Experimente leicht.

Einige Versuchsprotokolle mögen die erhaltenen Resultate illustriren.

Versuch Nr. 5.

Hund, 21 Pfund, erhält um 9 Uhr 0,06 Morph. sulf. Unter Aethernarkose um 10 h. 30 m. die Jugularvenen und die Carotiden präparirt. Canülen in Ureteren.

Um 11 h. 20 m. nochmals 0,03 Morphin subcutan.

Zeit	Blutdruck in mm Hg.	Harnmenge in ccm	Bemerkungen
11.50—11.55	160—170	7	—
11.55—12	160—170	7	—
12 —12.05	140—150	8	—
12.05—12.10	140—150	7,5	Thier unruhig, nochmals 0,03 Morphin subcutan.
12.30	—	—	150 ccm Blut aus der Carotis, dasselbe defibrinirt und mit 150 ccm einer 0,8 proc. Salzlösung gemischt injicirt.
12.45	—	—	200 ccm Blut entzogen, defibrinirt und in die Jugularvene einfliessen gelassen.
1	—	—	do.
1.20	—	—	150 ccm Blut entzogen, defibrinirt und in die Jugularvene einfliessen gelassen.
1.45	—	—	200 ccm Blut entzogen, defibrinirt und in die Jugularvene einfliessen gelassen.
2	—	—	do. Blut coagulirt noch.
2.15	120	—	Keine Harnsecretion.
2.20	—	—	200 ccm Blut entzogen, defibrinirt und in Jugularvene injicirt. Es kommt ein wenig Harn.
2.35	—	—	200 ccm Blut entzogen, nach Defibrination in Jugularvene.
2.40	130	—	Keine Harnsecretion mehr.
2.55	130	—	do.
			Blut coagulirt noch, aber sehr wenig, Starke äussere Blutungen an den Operationsstellen, aber keine offenen Gefässe findbar.
			Thier mit Chloroform getödtet.

Analysen des Harnes.

	Normaler Harn, in der Blase gefunden	Nach der ersten Injection von defibrinirtem Blute	Gesammelt, ehe die Harnsecretion aufhörte
Reaction:	sauer	amphoterisch	alkalisch
Eiweiss:	geringste Spur	geringste Spur	viel Eiweiss
Harnstoff:	2 Proc.	0,5 Proc.	0,3 Proc.
Sonstige Analysen:			viel Blutfarbstoff und rothe Blutkörperchen.

Versuch Nr. 6.

Hund, 13 Pfund. Morphin subcutan und Chloroform. Operationstechnik die gleiche.

Harnsecretion normal bis 18 ccm pro 10 Minuten, Blutdruck dabei 70—80 mm Hg.

Von 11 h. 05 m. bis 2 h. wurde das Thier 9 mal zu Blute gelassen und das defibrinirte Blut wieder injicirt. Nach der neunten Manipulation coagulirte das Blut nicht mehr.

Die Harnsecretion wurde bis 4 h. 15 m. Nachmittags weiter verfolgt und blieb während der ganzen Zeit unter 1 ccm pro 10 Minuten. Der Blutdruck variirte zwischen 80—110 mm Hg. Um 3 h. 45 m. begann das Blut wieder zu coaguliren.

Nachdem um 4 h. 20 m. nochmals 60 ccm Blut entzogen und defibrinirt wieder injicirt worden war, fiel der Blutdruck sogleich, und das Thier verendete. — Autopsie negativ.

Harnuntersuchungen.

	Normaler Harn, in der Blase des Thieres vorgefunden	Harn vor der ersten Blutung	Harn nach der dritten Blutung	Harn nach der sechsten Blutung
Reaction . . .	Sauer.	Neutral.	Neutral.	Schwach alkalisch.
Eiweiss . . .	Geringste Spur.	Kein.	Geringe Spur.	Viel.
Harnstoff . .	2,9 Proc.	1,13.	0,88.	0,63 Proc.
Sonst. Analys.	Keine Harncylinder, keine Blutkörper.	—	—	Sehr dunkel in Farbe, Blutfarbstoff spectroskopisch. Blutkörper u. viele Harncylinder, besonders Blutcylind.

Alle die anderen Versuche dieser Serie gaben immer das gleiche Resultat. Früher oder später — je nach der Quantität des Aderlasses und der Menge des injicirten defibrinirten Blutes — begann sofort die Harnsecretion sich zu vermindern, — in einzelnen Fällen sistirte dieselbe sogar gänzlich.

Trotz der geringer werdenden Harnmenge, nahm der Harnstoff auch procentisch ab, — die Reaction des Harnes wurde immer alkalisch, Eiweiss trat im Harn auf, Blutfarbstoff, Blutkörperchen und viele Harncylinder. Kurz, das Secret der Nieren wurde pathologisch oder die Nierenthätigkeit sistirte vollständig. — Ganz die gleichen Resultate erhielten Munck, Schmiedeberg, Jacobj u. s. w. mit ihren Durchblutungsversuchen an der isolirten Niere, wie wir sie hier am lebenden Thiere beobachten.

Jacobj trachtete danach, durch Verbesserung der Durchblutungstechnik eine normale Secretion der isolirten Niere herbeizuführen, seine und seiner Vorgänger negative Resultate beruhen aber nicht auf einer mangelhaften Circulation, sondern lediglich auf dem Umstand, dass „defibrinirtes Blut ein für die Ernährung der Niere ungeeignetes Material ist“, und unter dem Einfluss desselben die Niere ihre normale Secretionsfähigkeit einbüsst. —

Es könnte uns entgegengehalten werden, dass die lange Dauer der Versuche, das lange Narkotisiren und die wiederholten Aderlasse die normale Thätigkeit der Nieren schädlich beeinflusst hätten und so unsere Resultate zu erklären wären. — In einer neuen Reihe von Versuchen, in denen wir allen diesen Umständen Rechnung trugen, überzeugten wir uns aber, was eigentlich kaum nöthig gewesen wäre — dass alle diese Umstände allein oder combinirt nicht die Harnsecretion in dem Maasse, als eben beschrieben, beeinflussen können.

Wir haben Hunde bis zu 9 Stunden mit Chloroform narkotisirt,

denselben auch des Oefteren aus der Carotis Blut entnommen, die Harnsecretion ging aber continuirlich weiter; die Harnmenge wurde nur geringer, der Harn aber concentrirbar, — die relative Menge Harnstoff stieg und fiel nicht constant wie bei den defibrinirten Hunden.

Die Farbe des Harnes blieb auch normal, nur wurde dieselbe dunkler entsprechend der höheren Concentration des Secretes.

Blutfarbstoff trat nie auf, Eiweiss hin und wieder in Spuren und hie und da einige hyaline oder granulirte Cylinder.

Diese Resultate sind beim Narkotisiren von Menschen mit Aether oder Chloroform schon des Oefteren constatirt worden. —

Mithin musste das pathologische Secretionsproduct der Nieren in unseren Versuchen auf einer noch unbekannten Wirkung des defibrinirten Blutes beruhen.

Es gab aber noch einen anderen experimentellen Weg, durch welchen wir nachweisen konnten, dass das pathologische Secretionsproduct in unseren Versuchen am lebenden Thiere einzig und allein durch das defibrinirte Blut verursacht war.

Sollte es gelingen, in einem defibrinirten Hunde den grössten Theil seines Blutes schnell zu entfernen und durch normales, fibrinhaltiges Blut zu ersetzen, und sollte dann die Nierenthätigkeit wieder normal werden, dann wäre der directe Beweis erbracht, dass defibrinirtes Blut eine normale Nierensecretion nicht unterhalten kann.

Dieser Beweis ist nun in der That leicht zu erbringen.

In der nächsten Reihe von Versuchen narkotisirten wir die Thiere mit Chloroform, präparirten je eine Carotis, Vena jugularis und Vena femoralis und führten Canülen in die Ureteren ein oder präparirten die Blase nach bekannter Methode, um den Harn aufzufangen.

Die Hunde werden dann wiederholt aus der Carotis zur Ader gelassen, das Blut wurde defibrinirt und wieder in die Jugularis injicirt.

Der gesammelte Harn wurde vor und nach dem Defibriniren analysirt.

Sobald das Nierensecret den pathologischen Charakter angenommen, den man bei der Durchblutung isolirter Nieren oder beim genügenden Defibriniren des Blutes am lebenden Thier erhält, wurde ein zweiter, normaler Hund mit Chloroform narkotisirt, dessen Carotis präparirt und in dieselbe eine Glascanüle eingeführt und mit der Femoralvene des defibrinirten Hundes verbunden. —

Der defibrinirte Hund wurde nun stark aus seiner Carotis verblutet, aber so, dass die Athmung und die Circulation gerade noch möglich waren. — Nun wurde der normale Hund in den defibrinirten Hund verblutet.

Sehr bald nachdem das fibrinhaltige Blut in dem vorher defibrinirten Hunde circulirte, änderte sich das Secretionsproduct der Nieren und näherte sich nach und nach einem normalen Harn. — In einem Versuche war bei dem Thiere einige Stunden lang kein Tropfen Harn oder Flüssigkeit aus den Ureteren gekommen. Sobald die Transfusion des undefibrinirten Hundes stattgefunden, begannen auch in diesem Falle sehr bald die Nieren wieder zu secerniren, wie aus den folgenden Versuchsprotokollen ersichtlich:

Versuch Nr.[1])	Harnmenge in 10 Min. vor Defibrinirung	Analyse dieses Harnes	Analyse des Harnes nach Defibrinirung	Analyse des Harnes, gelassen nach Entziehung des defibrinirten Blutes und nach Transfusion normalen Blutes in den defibrinirten Hund
105	3—4 ccm	Klar, sauer, Spur Eiweiss. Einige Fettcylinder und hyaline Cylinder.	Nach 6. Blutung sehr roth, alkalisch. Viel Hämoglobin. Viel rothe Blutkörper, Cylinder. Harnstoff 0,37 Proc. Eiweiss über 0,5 Proc.	Klare, citronengelbe Färbung, schwach sauer, sehr geringe Spur Eiweiss, kein Blut spectroskopisch. Einige Harncylinder und Blutkörper. Harnstoff 0,76 Proc.
106	2—2,5 ccm	Klar, amphoterisch. Spur Eiweiss, einige rothe Blutkörperchen. Harnstoff 1,01 Proc	Nach 4. Blutung rothe Farbe (spectroskopisch +), stark alkalisch, Blutkörperchen. Harnstoff 0,31 Proc. Eiweiss 0,5 Proc.	Klar, alkalisch, geringste Spur Eiweiss; kein Blutfarbstoff, keine Blutkörperchen. Harnstoff 1,01 Proc.
108	1,2—2,5 ccm	Lichtgelb, sauer, starke Spur Eiweiss. Einige hyaline und Fettcylinder. Harnstoff 3,03 Proc.	Nach 3. Blutung sehr roth, alkalisch. Granulirte Cylinder, Blutcylinder, Blutkörperchen. Harnstoff 0,37 Proc. Eiweiss weniger als 0,5 Proc. Ueber 2 Stunden lang totale Supression der Nierensecretion. Darauf Aderlass und Transfusion normalen Blutes.	Schwach röthlich, alkalisch, Eiweiss starke Spur. Einige Blutkörperchen u. Harncylinder. Harnstoff 1,51 Proc.
109	6—15 ccm	Lichtgelb, amphoterisch, geringste Spur Eiweiss. Einige Harncylinder. Harnstoff 1,39 Proc.	Nach 3. Blutung sehr roth, alkalisch. Harnstoff 0,37 Proc. Eiweiss weniger als 0,5 Proc.	Lichtgelb, neutral. Geringste Spur Eiweiss. Harnstoff 1,51 Proc.
113	4—6 ccm	Gelb, saure Reaction, geringste Spur Eiweiss. Keine Cylinder, keine Blutkörper. Harnstoff 0,88 Proc.	Nach 5. Blutung dunkelrothe Farbe, alkalisch. Viel Eiweiss. Viel rothe Blutkörper, Cylinder u. s. w. Harnstoff 0,5 Proc.	Röthlich, alkalisch, noch reichlich Eiweiss. Verschiedene rothe Blutkörper. Harnstoff 1,01 Proc.

Wir haben im Ganzen 16 Experimente dieser Art ausgeführt und immer die gleichen Resultate erhalten. Sehr bald nach-

1) Die obigen Nummern bedeuten die laufenden Nummern unserer Durchblutungsprotokolle.

dem defibrinirtes Blut dem Hunde injicirt wurde, begann die Harnsecretion sich zu ändern. Die Quantität wurde geringer, die Reaction wurde immer alkalisch, Eiweiss trat in grossen Mengen auf, Blutfarbstoff, rothe Blutkörperchen und die verschiedenen Formen der Harncylinder erschienen im Secret. Der Harnstoff fiel — trotz einer geringer werdenden Secretion — auch procentisch. In einigen Fällen trat sogar für einige Stunden vollständige Anurie ein. Das Bild änderte sich aber sehr bald nach stärkerem Aderlass des defibrinirten Blutes und Transfusion normalen Blutes.

In den Fällen von completer Sistirung der Secretion kamen anfänglich erst einige Tropfen dunkelrother Flüssigkeit aus den Ureteren, nach und nach vermehrte sich die Quantität des Secretes und man konnte schon makroskopisch eine Aenderung der Zusammensetzung desselben bemerken.

In den Experimenten, in denen nicht allzu grosse Mengen Blutes entzogen wurden und die Injection des defibrinirten Blutes nicht zu oft wiederholt wurde und bald die Transfusion des normalen Blutes ausgeführt wurde, trat die Aenderung in dem Secretionsproduct schneller auf. Die rothe Farbe des Secretes verschwand schneller, die Menge des Eiweiss verringerte sich rascher und die Harnstoffquantität stieg rascher — dabei verringerte sich die Anzahl der Harncylinder, rother Blutkörperchen u. s. w. rapider. — Kurz, das Secret näherte sich in seiner Zusammensetzung mehr einem normalen Harne.

Durch diese Defibrinirungsexperimente ist gezeigt worden, dass Durchblutungsversuche an isolirten Nieren mit defibrinirtem Blute kein normales Secret liefern können und somit erklären sich auch alle die negativen Resultate, die von den verschiedenen Autoren in ihren Experimenten erhalten wurden. —

Die Nieren liefern eben kein normales Secret, wenn sie mit defibrinirtem Blute gespeist werden und daher ist es auch unzulässig, dass defibrinirte Hunde zu Experimenten benutzt werden, die die Physiologie der Diurese erklären sollen, wie es von Leo Schwarz[1]) gethan wurde.

Ob die normale Thätigkeit anderer Drüsen auch durch defibrinirtes Blut so stark beeinflusst wird, — wie wir es bei den Nieren gesehen haben, — kann a priori nicht angenommen werden. Was speciell die gallenbildende Function der Leber anbetrifft, so scheint dieselbe — nach Versuchen die Dr. W. L. Smith im hiesigen La-

1) Dr. Leo Schwarz, Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Diurese. Dieses Archiv. XLIII. S. 1.

boratorium ausgeführt hat — auch dann in normaler Weise vor sich zu gehen, wenn dieses Organ mit defibrinirtem Blute gespeist wird. Ueber diese speciellen Versuche wird später berichtet werden.

Da nun festgestellt war, dass die Nieren unter den bisher üblichen Versuchsbedingungen mit defibrinirtem Blute auch bei normaler Circulation kein normales Secret liefern können, könnte dieses Resultat wohl nur dadurch erreicht werden, wenn zu solchen Versuchen normales Blut benutzt wird, das durch Zusatz von geeigneten Mitteln vor einer Coagulation geschützt wird.

Wir haben auch solche Versuche ausgeführt. Als coagulationshindernde Agentien haben wir vor der Verblutung den Thieren oxalsaure Salze, Pepton und Blutegelextrakt injicirt.

Unsere Erfahrung mit den beiden ersten Agentien, was normale Harnsecretion anbetrifft, war — wenn diese Substanzen in genügender Quantität benutzt werden —, keine versprechende. Besser waren jedoch die Resultate, wenn Blutegelextrakt in den Versuchen benutzt wurde. — In diesen Experimenten — 13 im Ganzen — benutzten wir Hunde und Kaninchen. Das Blutegelextrakt wurde nach der Methode von B. Haycraft[2]) dargestellt und den Thieren intravenös injicirt, bis eine Probe Blutes, aus der Carotis entnommen, nicht mehr coagulirte.

Dann wurde das Thier verblutet, eine Niere in den Circulationsapparat eingestellt und mit dem Blutegelextraktblute durchblutet. In einigen Controlversuchen wurde der Einfluss unseres Blutegelextraktes auf die Harnsecretion am lebenden Thier studirt. In manchen Versuchen war es recht schwierig und in einigen gelang es uns gar nicht, — trotz Anwendung des Extraktes von 100 Blutegeln per Thier, — das Blut ungerinnbar zu machen. In anderen Thieren erreichten wir dies verhältnissmässig leichter, mussten aber immer grössere Quantitäten des Blutegelextraktes per Kilogramm Thier anwenden als Haycraft angiebt, — was wohl an unserem Material lag. —

Was nun die Resultate dieser Serie von Experimenten anbelangt, so können wir dieselben kurz dahin zusammenfassen, dass mit Blutegelextraktblut die Harnsecretion sowohl am lebenden Thiere, als auch in der isolirten Niere eine entschieden bessere ist, als in den Versuchen mit defibrinirtem Blut. Das Secret von der isolirten Niere und auch vom lebenden Thiere war in den meisten Versuchen ein viel grösseres, dabei constanter und dauerte für Stunden an.

1) Ueber die Einwirkung eines Secretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Dieses Archiv. XIX.

Die Harnstoffquantität nahm nicht constant ab, der Harn wurde in den meisten Versuchen bald alkalisch, eiweisshaltig und enthielt Blutfarbstoff.

Zur Illustration soll das Resultat eines unserer besten Experimente hier folgen:

Versuch: Hund, 11 1/2 Pfund schwer, erhielt um 9 h. 35 m. 0,09 Morphin. sulf. subcutan.

Um 9 h. 45 m. wurden unter Aethernarkose Canülen in die Jugularvene und in die Carotis eingeführt. Dann wurde genug Blutegelextrakt in die Jugularis injicirt, bis eine Probe Blut in 10 Minuten nicht coagulirte. Diese Probe zeigte auch am Nachmittag des Versuchs kein Coagulum.

Das unvermischte Blut dieses Thieres coagulirte in 1 1/2 Minuten.

Um 10 h. 30 m. Vormittags wurde das Thier verblutet und eine Niere entfernt, in dieselbe Canülen in der gewöhnlichen Weise befestigt, und um 10 h. 40 m. wurde die Durchblutung begonnen.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Durchflussgeschwindigkeit d. Blutes p. Min. in ccm	Temperatur		Bemerkungen
			des Organs in ° C.	des zufliess. Blutes in ° C.	
10 h. 40 m.	95	20	39	39	—
10 „ 50 „	—	—	—	—	1 ccm Harn, hell strohfarbig, Spur Eiweiss, neutral reagirend auf feuchtes Lakmuspapier; saure Reaction, nachdem Papier trocken.
11 „	95	16	38	38	—
11 „ 15 „	—	18	39	38	—
11 „ 20 „	—	18	39	38	1 ccm Harn wie oben.
11 „ 25 „	—	—	—	—	1 g Harnstoff dem Blute beigemengt.
11 „ 30 „	95	16	38	39	1,5 ccm Harn, etwas alkal., Spur Eiweiss.
11 „ 45 „	—	—	—	—	3 ccm Harn wie oben.
11 „ 55 „	95	18	38	39	—
12 „	—	—	—	—	8 ccm Harn, röthlich gefärbt, gute Spur Eiweiss. Harnstoff 0,39 Proc. (Das circulir. Blut enthielt 0,15 Proc. Harnstoff.)
12 „ 10 „	—	—	—	—	5 ccm Harn, sehr geringe Spur Eiweiss. Harn heller, Harnstoff 0,5 Proc. Neutrale Reaction nach Trocknen des Lakmuspapiers.
12 „ 20 „	95	18	40	39	—
12 „ 30 „	95	18	40	39	—
12 „ 35 „	—	—	—	—	11 ccm Harn. Kein Eiweiss. Harnstoff 0,37 Proc., stark alkalisch.
12 „ 55 „	—	—	—	—	7,5 ccm Harn, Spur Eiweiss. Harnstoff 0,37 Proc., stark alkalisch, ammoniakhaltig.
1 „	—	—	—	—	2 g Harnstoff dem Blute zugefügt.
1 „ 05 „	95	18	40	39	—
1 „ 20 „	—	—	—	—	8 ccm Harn. Gute Spur Eiweiss. Röthl. gefärbt, stark alkalisch. Harnstoff 0,75 Proc.
1 „ 50 „	95	12	36	39,5	8,5 ccm Harn. Stark roth gefärbt. Sehr starke Spur Eiweiss. Neutrale Reaction. Harnstoff 0,82 Proc.
2 „	—	—	—	—	Versuch unterbrochen.

Wir schon erwähnt war dieses Experiment eines der besten dieser Serie.

In einigen Experimenten war die Harnsecretion von Anfang an stark blutig und eiweisshaltig. In anderen Experimenten — in welchen wir geglaubt genug Blutegelextrakt zugefügt zu haben, um eine Coagulation des Blutes ausserhalb des Kreislaufes zu vermeiden, und in welchen die entnommenen Blutproben vorher für 10 Minuten und länger wirklich nicht coagulirten — coagulirte plötzlich das ganze Quantum Blut im Circulationsapparat, d. h. während der künstlichen Durchblutung.

Immerhin glauben wir aber, dass Durchblutungen der isolirten Niere mit Blutegelextraktblut schliesslich erfolgreich ausgeführt werden können, besonders wenn es gelingen sollte, aus den Blutegeln das coagulationshindernde Agens chemisch rein darzustellen.

Neue Versuche der Durchblutung isolirter Nieren sollten unter solchen Umständen vorgenommen werden.

XXI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

4. Ueber den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandtheil des medicinischen Blutegels.

Von

Friedrich Franz.

Es ist eine für die Erhaltung des Organismus ausserordentlich wichtige Eigenschaft des Blutes, dass dasselbe, sobald es aus einem geöffneten Gefäss herausfliesst, gerinnt und so durch Bildung eines verschliessenden Pfropfes ein Weiterbluten verhindert. So nützlich sich diese Eigenschaft bei Verletzungen des Körpers erweist, so hinderlich ist sie für die wissenschaftliche Forschung überall da, wo es sich handelt um Untersuchungen, bei denen am lebenden Thiere unter Eröffnung der Gefässe, z. B. bei Einführung von Canülen u. dergl. keine Gerinnung eintreten darf, sondern dem Blute seine normale flüssige Consistenz bewahrt bleiben muss. Desgleichen bildet die Blutgerinnung ein störendes Hinderniss für die verschiedensten Untersuchungen auf physiologischem und klinischem Gebiet da, wo es sich um das Arbeiten mit normalem Blute ausserhalb des Organismus handelt.

Es sind zwar eine Reihe von Mitteln bekannt, denen eine gerinnungswidrige Wirkung zukommt, und die auch vielfach zur Verzögerung oder Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes benutzt worden sind, wie z. B. Pepton, Albumose, Gallensalze, Oxalate, Neutralsalze der Alkalien und Erden; auch gelingt es, Blut bei niederen Temperaturen längere Zeit flüssig aufzuheben. Aber bei der praktischen Verwendung dieser Mittel kommen zahlreiche störende Momente in Betracht, so dass man sie, wenn überhaupt, nur in eingeschränktem Maasse benutzen konnte.

So muss das Peptonum siccum der Fabrik von Witte nach den

Angaben von Schmidt-Mülheim[1]) einem Hunde zu 0,3—0,6 g pro Kilo seines Körpergewichts intravenös injicirt werden, damit eine Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes eintritt. Zudem übten die benutzten Präparate, die vorher gereinigt waren, ihre specifisch gerinnungshemmende Wirkung nur an Hunden aus und führten in grösseren Gaben durch Herabsetzung des Gefässtonus zum Tode der Thiere.

Fano[2]) fand, dass 0,3 g gereinigten und 0,6—0,8 g käuflichen Peptons pro Kilo Thier nach intravenöser Injection die Gerinnbarkeit des Blutes am Hunde aufhoben und durch Untersuchungen von den verschiedensten Seiten wurde erwiesen, dass Gaben zu 0,5—1,0 g pro Kilo Hund tödtlich wirken. Häufig trat aber auch schon der Tod nach der zur Aufhebung der Gerinnbarkeit erforderlichen Menge von 0,3 g pro Kilo ein. Ausserdem vermag Pepton Aderlassblut nur kurze Zeit ungeronnen zu erhalten, so dass sich seine Wirksamkeit vornehmlich auf im Thierkörper cursirendes Blut erstreckt.

Nachdem von Politzer[3]) unter Kühne festgestellt worden war, dass das Witte'sche Pepton ein Gemenge der verschiedensten Albumosen ist, wurden diese einzeln von ihm einer Untersuchung unterzogen, wobei er constatiren konnte, dass alle Albumosen mit Ausnahme der Protalbumose zu 0,3 g pro Kilo Thier bei Hunde- und freilich theilweise auch bei Katzenblut gerinnungswidrig wirkten. Um Aderlassblut ungerinnbar zu machen, bedurfte es der zehnfachen Menge wie zur Injection. Mit der Aufhebung der Gerinnbarkeit setzten auch die Albumosen jedoch den Blutdruck stark herab und riefen jedes Mal neben anderen schweren Erscheinungen Somnolenz oder Narkose hervor.

Die unorganischen Mittel, die eine gerinnungshemmende Wirkung besitzen, haben einmal bei Injection gleichfalls Giftwirkungen im Gefolge, und der Effect erstreckt sich nur auf kurze Zeit; andererseits müssen sie im Aderlassblute durch Aufhebung der Isotonie Veränderungen an den corpusculären Elementen des Blutes bedingen, ganz abgesehen davon, dass sie, da sie in erheblicher Menge angewandt werden müssen, durch Vermehrung des Flüssigkeitsvolumens eine beträchtliche Verdünnung des Blutes herbeiführen.

---

1) Schmidt-Mülheim, Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. Du Bois-Reymond, Archiv f. Physiol. 1880. S. 33.

2) Fano, Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. Du Bois-Reymond, Archiv f. Physiol. 1881. S. 277.

3) Politzer, Ueber die Wirkung reiner Albumosen. Verhandlungen des naturhistorisch-medicinischen Vereins zu Heidelberg. Neue Folge. Bd. III. 1886

Die Oxalsäure, welche zu 0,1 Proc. die Gerinnung aufhebt, bedingte in Folge ihrer chemischen Eigenschaften, z. B. Fällung der Kalksalze, allerlei uncontrolirbare Veränderungen im Blute und ist am lebenden Thiere in Folge ihrer pharmakologischen Eigenschaften sogar als ausgesprochenes Gift zu betrachten. Alle genannten Substanzen aber haben den einen Nachtheil gemein, dass sie, um voll wirksam sein zu können, dem Blute in relativ grösserer Menge zugesetzt werden müssen, so dass die Zusammensetzung desselben eine erhebliche Veränderung erfährt.

Es war deshalb von grösstem Interesse, als Haycraft[1]) in dem sogenannten Blutegelextrakt, das er im Jahre 1884 zuerst herstellte, eine neue, die Blutgerinnung aufhebende Substanz kennen lehrte. Die altbekannte Thatsache einerseits, dass sich Blutungen nach Blutegelbissen sehr schwer stillen lassen, andererseits, dass gesogenes Blut im Magendarmkanal des Blutegels ungeronnen bleibt, auch wenn es nach Tödtung des Thieres aus dem Verdauungstractus entfernt wird, führten ihn zu der Vermuthung, dass der medicinische Blutegel, Hirudo medicinalis, eine die Gerinnung aufhebende Substanz produciren müsse. Die Richtigkeit dieser Vermuthung fand er bestätigt, als es ihm gelang, mittelst eines Extraktes, das er durch Ausziehen der fein zerschnittenen Mund- und Schlundtheile von Blutegeln mit 0,6 Proc. Kochsalzlösung herstellte, frisch aus der Ader gelassenes Blut von Warmblütern längere Zeit ungeronnen zu erhalten. Ebenso zeigte dieses Extrakt eine gerinnungsverzögernde Wirkung, wenn es in einer Menge von 6 ccm pro Kilo Thier, entsprechend dem Auszug von 3 Köpfen, intravenös injicirt wurde. Ein Extrakt, aus dem übrigen Darm des Thieres hergestellt, erwies sich als kaum wirksam, sodass Haycraft den Mund und die Schlundregion als die Productionsstätte der fraglichen Substanz ansprechen und die noch andeutungsweise vorhandene Wirkung des Extraktes aus dem Darm dem Einfluss von herabgeronnenem Secret zuschreiben zu müssen glaubte. Jedoch gelang es ihm, selbst in sorgfältig angefertigten Serienschnitten vom vorderen Ende des Blutegels nicht specifische Drüsen zu finden. In den folgenden Versuchen legte Haycraft die abgeschnittenen Vordertheile der Egel 1—2 Tage in Alkohol, um auf diese Weise die grosse Masse der Eiweisskörper zu coaguliren und verfuhr dann, nachdem er sie getrocknet hatte, wieder wie vorher. Dieses Extrakt hatte eine gelbliche Farbe, reagirte alkalisch und war nach seiner Angabe fast frei von Eiweiss und Verun-

1) Haycraft, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol 1884. Bd. XVIII. S. 209.

reinigungen. Was die Natur der Substanz anlangt, so schloss Haycraft daraus, dass ein bei der Siedehitze dargestelltes Extrakt dieselbe Wirkung zeigte, wie ein bei gewöhnlicher Temperatur bereitetes Extrakt, dass es sich um ein Ferment nicht handeln kann. Ferner stellte er fest, dass die Substanz in Wasser und Kochsalzlösung löslich, dagegen in Aether, Benzol, Alkohol und Chloroform unlöslich ist. Die gerinnungshemmende Wirkung im Blute erklärte er auf Grund eines Versuches als Folge einer durch das wirksame Princip bedingten Zerstörung des Fibrinferments. Auch giebt er an, dass die Substanz nach Injection in die Vene durch die Nieren ausgeschieden werde.

Das nach Haycraft's Verfahren hergestellte Blutegelextrakt wurde nunmehr in der nächsten Zeit vielfach angewendet. Zur Herstellung bediente man sich später meist der folgenden Modification, die von Bock [1]) angegeben eine bessere Ausbeute ermöglichte. Etwa 4—5 Stunden vor dem Gebrauch des Auszuges werden soviel Blutegeln die Köpfe abgeschnitten, dass auf 1 kg Thier 3 Stück kommen. Die Köpfe werden mit trockenem Sand verrieben und für je einen Kopf 1 ccm einer Chlornatriumlösung von 0,7 Proc. hinzufügt. Man lässt das Gemisch unter öfterem Umschütteln 2 Stunden stehen und centrifugirt es dann. Die erhaltene Flüssigkeit bildet den „unverdünnten Blutegelauszug.“ Der in den Centrifugengläsern zurückgebliebene Bodensatz wurde nochmals mit Chlornatriumlösung ausgewaschen, und die abcentrifugirte Lösung stellt das „verdünnte Blutegelextrakt“ dar, das eine geringere gerinnungshemmende Wirkung zeigte. Bock constatirte gleichfalls, dass das gesammte Blut eines Kaninchens für längere Zeit ungerinnbar gemacht werden kann, wenn man demselben das Extrakt von 3 Köpfen pro Kilo Thier in die Vene injicirt.

In der Folge wurde nunmehr versucht, einmal das active Princip dieses Blutegelextraktes zu isoliren, und andererseits ein haltbares und dosirbares Präparat herzustellen, das ohne grossen Aufwand von Zeit und Mühe verwendet werden kann. Die älteren Untersuchungen, die diesen Zweck verfolgten, gelangten erst nach Abschluss des experimentellen Theiles dieser Arbeit bei nochmaliger Durchsicht der Literatur in meine Hand und bestätigten, soweit sie Neues enthalten, die von uns gefundenen Thatsachen.

Auf Veranlassung von Prof. Kobert, arbeitete im Jahre 1887

---

1) Bock, Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. XLI. S. 160.

Friedrich Krüger[1]) in Dorpat an der Isolirung der Substanz, ohne aber zu einem befriedigenden Ergebniss zu kommen.

Zwei Jahre später beschäftigte sich Dickinsen[2]) mit derselben Aufgabe, jedoch auch ihm gelang es nicht, die Substanz als solche rein darzustellen. Mit dem Extrakt, das er erhielt, wenn er Blutegelköpfe, nachdem sie 3—4 Tage oder länger in 95 Proc. Alkohol gelegen hatten, mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung behandelte, stellte er eine Reihe chemischer Reactionen an, auf Grund deren er zu dem Ergebniss kam, dass das fragliche active Princip ein Eiweisskörper sein müsse, der Aehnlichkeit mit Kühne's Proto- und Deuteroalbumosen habe, eine Angabe, auf die wir späterhin zurückkommen werden.

Im Jahre 1891 stellte Erich Schultze[3]) in Greifswald, der Blutegelextrakt zur Transfusion von Blut verwenden wollte, Extrakt einerseits derart her, dass er Kopf und Hals der Thiere 3—10 Tage in Alkohol härtete, zerschnitt, im Luftbade trocknete und 12 Stunden lang mit 0,6 Proc. Kochsalzlösung auszog, andererseits indem er durch 10 Minutenlanges Kochen mit 0,6 Proc. Kochsalzlösung ein Decoct nach dem Vorgange von Heidenhain[4]) anfertigte, nachdem er die getrockneten Kopftheile zermahlen hatte, und die Lösung filtrirte. Jedoch zeigte dieses Decoct, das ihm seiner Keimfreiheit wegen zur Transfusion geeigneter erschien, bei den Versuchen eine schwächere Wirkung als das kalt bereitete Extrakt, da von ersterem ein Extrakt, aus 4 Köpfen 40 ccm Blut nur 5 Stunden lang flüssig erhielt. Er versuchte das kalte Extrakt nach Einschmelzen in Röhrchen wirksam aufzubewahren, was ihm aber nicht gelang. Auch Blobel[5]) stellte sich zur Transfusion Decocte durch verschieden langes Kochen nach den Angaben Schultze's dar, ohne die Methode jedoch zu verändern.

Man war also, seitdem Haycraft die wichtige Entdeckung von

---

1) Nach Al. Paldrok, „Ueber die Beeinflussung der Gefässe überlebender Organe warmblütiger Thiere durch pharmakologische Agentien", in „Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat". Bd. XIII. 1896. S. 64.

2) Dickinsen, Note en „Leeck-Extract" and its action en blood. Journal of Physiology by M. Foster. Vol. 11. p. 566.

3) Schultze, Ueber die Verwendung von Blutegelextrakt bei der Transfusion des Blutes. Dissertation. Greifswald 1892.

4) Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie. Jahrg. 1891. Bd. XLIX.

5) Blobel, Versuche über Transfusion mit dem von Blutegeln gesogenen Blute und über die Verwendung von frisch bereitetem Blutegeldecoct zur Transfusion. Dissertation. Greifswald 1892.

der gerinnungshemmenden Wirkung des Blutegelextraktes gemacht hatte, sowohl in der Herstellung der reinen Substanz, als der eines jeder Zeit brauchbaren haltbaren Präparates nicht wesentlich fortgeschritten. Dass unter diesen Umständen das Extrakt lange nicht in dem Maasse verwendet wurde, wie auf Grund seiner günstigen Eigenschaften zunächst zu erwarten stand, ist begreiflich. Für jeden Versuch, bei dem man Extrakt gebrauchen wollte, musste man erst einige Stunden vorher für die Bereitung desselben opfern und stiess dabei in unvorhergesehenen Fällen sicherlich häufig genug, schon bei der Beschaffung des Blutegelmaterials, auf Schwierigkeiten. Die Darstellung eines gutes wirksamen Extraktes erforderte aber nicht nur Zeit, sondern machte durch das Verreiben der Köpfe auch viel Mühe, zumal wenn es sich um grössere Mengen handelte.

Eigene Untersuchungen über den wirksamen Bestandtheil des Blutegels.

Da das wirksame Princip des Blutegelextraktes, wenn seine Reindarstellung gelang, offenbar bereits in kleinsten Mengen die Blutgerinnung aufheben musste, dabei erhebliche Nebenwirkungen ihm nicht zuzukommen schienen, und es somit für alle Untersuchungen, bei denen die Blutgerinnung verhindert werden muss, als die zur Zeit geeignetste Substanz erscheinen musste, so hatte Prof. Jacobj auch in Hinblick auf seine Durchblutungsversuche sich schon längere Zeit mit der Frage der Herstellung eines brauchbaren Präparates beschäftigt und forderte mich auf, im Anschluss an eine nochmalige gründliche Nachprüfung der Haycraft'schen Versuche unter seiner Leitung eine Methode zur quantitativen Werthbestimmung der Extrakte auf Grund ihrer Wirkung auszuarbeiten, mit Hülfe derselben sodann die Bedingungen zu studiren, unter welchen die reichlichste Ausbeute erzielt werden kann, sowie einen Weg zur Gewinnung dauerhafter, gebrauchsfertiger Präparate, womöglich zur Darstellung der reinen Substanz zu finden.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen mitzutheilen ist der Zweck dieser Arbeit.

I. Ueber das Ausgangsmaterial für die Herstellung der Blutegelextrakte.

Zunächst sei bemerkt, dass das Material an Blutegeln, das zu den Versuchen verwendet wurde, aus der Blutegelzuchtanstalt von Stölter in Hildesheim stammt. Nach Angabe des Züchters haben die Egel während ihres Aufenthaltes in den Zuchtteichen keine Ge-

legenheit an Warmblütern Blut zu saugen; gleichwohl befinden sie sich in einem guten Ernährungszustand, wie ihr Gewicht beweist, das auf Grund einer grossen Zahl von Wägungen im Maximum zwischen 2 und 5 g schwankte. Im Allgemeinen wurden zur Darstellung der zu Vergleichen dienenden Extrakte jedesmal möglichst gleichgrosse Exemplare von Egeln benutzt.

Bei den vorbereitenden Versuchen, die ich zusammen mit Herrn Dr. Szubinski, dem damaligen Assistenten des Institutes, zur Orientirung anstellte, drängte sich zunächst die Frage auf: Wie gelingt es, den Gesammtgehalt an wirksamer Substanz am schnellsten zu extrahiren? Ist es nöthig, dass man den Kopf zerkleinert? Um diese Frage zu entscheiden, wurde aus einem Kopfe der Muskelschlundring herausgeschnitten, mit physiologischer Kochsalzlösung begossen und stark mit einem Glasstabe ausgepresst. Nachdem derselbe noch 4 Stunden in der Flüssigkeit gelegen hatte, wurde er mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült, schnell und vorsichtig zwischen Filtrirpapier getrocknet und mit wenig Sand verrieben. Das Pulver wurde mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, gut verrührt und der Brei filtrirt. Ein Vergleich der Wirksamkeit dieses Extraktes mit dem von demselben Schlundringe durch Auspressen erhaltenen, deren Prüfung in der Weise geschah, dass auf annähernd gleiche Quantitäten frisch entnommenen Kaninchenblutes gleiche Theile Extrakt zugesetzt wurden, zeigte keinen Unterschied, so dass geschlossen werden muss, dass durch das Auspressen nur ein Theil der Substanz extrahirt wird, und deshalb eine Zerkleinerung, die mit gereinigtem Seesand vorgenommen wurde, nicht zu umgehen ist. Mit Glassplittern zu zerreiben erschien nicht zweckmässig, da diese stets Alkali abgeben und hierdurch nachtheilig wirken konnten.

Eine Wiederholung der Versuche, betreffend den das wirksame Princip enthaltenden Körpertheil des Egels, bestätigte die Haycraft'sche Angabe, dass ein Extrakt aus dem seines Kopfes, d. h. des vorderen Theiles bis etwa zum 10. Ring beraubten Thiere bereitet, nur eine schwach gerinnungshemmende Wirkung besitzt, welche von in den Darm herabgeflossenen wirksamen Massen, wie bereits erwähnt, offenbar herrührt. Man muss demnach in der That die Hauptmasse der die specifisch wirksame Substanz enthaltenden Organe als um den Anfangstheil des Verdauungstractus gelagert ansehen.

Die anatomischen Untersuchungen an Quetsch- und Zupfpräparaten der kräftigen Quermusculatur, die die Speiseröhre umgiebt, ergaben Dr. Szubinski und mir, dass zwischen den Muskelfasern zahl-

reiche rundliche und ovale Säckchen mit einem körnigen Inhalt, wie sie auch schon von Brandt[1]) beobachtet worden waren, sich nachweisen liessen. An einigen Präparaten gelang es, birnförmig gestaltete, drüsenähnliche Gebilde mit scheinbaren Ausführungsgängen zu sehen, die sich an das spitze Ende ansetzten und sich mit gleichen anderen zu vereinigen schienen. Besonders zahlreich waren diese drüsenartigen Organe in den Lippen des Egels, während sie von der Stelle ab, wo die Speiseröhre durch eine Verengerung in die erste Magenabtheilung übergeht, nicht mehr aufgefunden wurden. Da die Localisation dieser ihrer Function nach bisher unbekannten Gebilde mit dem Theile des Egelleibes zusammenfällt, aus dem sich ein wirksames Extrakt bereiten lässt, so lässt sich annehmen, dass aus ihnen das wirksame Princip stammt und durch die Ausführungsgänge in den Schlund befördert wird. In Folge ihrer Lagerung zwischen die Quermusculatur werden sie beim Saugen, das eine Contraction des Vordertheiles des Egels erfordert, ausgepresst, so dass die Secretion im Moment des Bedarfs günstige Bedingungen finden würde. In gefärbten Serienlängs- und Querschnitten vom Blutegel, die mir von befreundeter Seite zur Verfügung gestellt waren, gelang es freilich nicht, die oben geschilderten Gebilde wieder zu entdecken, noch Ausführungsgänge und Einmündungsstellen in die Schlundröhre aufzufinden. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass die betreffenden Thiere junge Exemplare und wahrscheinlich noch nicht geschlechtsreif waren; es ist aber noch nicht entschieden, ob derartige Egel überhaupt schon saugfähig sind und die fraglichen Secretionsapparate besitzen.

Die anatomische Untersuchung wies jedenfalls darauf hin, dass es nöthig ist, den Schlundring sammt dem anhaftenden Muskelgewebe aus der Haut herauszupräpariren und dabei vor Allem auf die Mitnahme der Mundlippen zu achten. Diese Präparation geschieht am besten in der Weise, dass der Egel mit wenig Nadeln auf einer Korkplatte aufgespannt wird und zwar mit der Bauchseite nach oben. Der Mund wird mittelst zweier Nadeln etwas breit ausgezogen. Darauf fährt man mit der Scheere unter der Haut, her und durchtrennt sie bis zum Ende des Kopfes, das sich jedoch nicht deutlich markirt. Die Auffindung des Kopfendes wird dadurch erleichtert, dass sich hier bisweilen eine leichte Einschnürung bemerkbar macht. Ausserdem liegt das erste Hodenpaar hier, das als

1) Brandt und Batzeburg, Medicinische Zoologie oder getreue Darstellung und Beschreibung der Thiere, die in der Arzneimittellehre in Betracht kommen. 1833. Bd. II. S. 247.

grösserer Widerstand fühlbar ist. Zugleich findet man hier die Uebergangsstelle der Speiseröhre in den Magen. Ein querer Einschnitt belehrt sofort über die Lage der Hoden, die auch die beste Orientirung geben, wenn es sich um das einfache Abschneiden der Köpfe zur Extraktbereitung handelt. Nachdem man am besten von hier aus noch zwei seitliche Schnitte geführt hat, lässt sich der Muskelschlundring bei einiger Uebung leicht mit der Scheere aus der Haut herausschälen.

Da die Auszüge auch von Schlundringpräparaten sehr schlecht filtriren, so wurde von uns die Lösung stets durch Centrifugiren von den Gewebstheilen getrennt.

Um nochmals zu controliren, ob wir wirklich in den Schlundringpräparaten die gesammte Masse der wirksamen Substanz aus den Egeln entfernt hatten, wurde geprüft, ob der Auszug dieser in seiner Wirksamkeit in nennenswerthem Grade von dem der einfach abgeschnittenen Köpfe differirte. Es ergab sich, dass in der That die Extrakte eine gleiche Wirksamkeit besassen. Die geschilderte Präparationsmethode war somit brauchbar und lieferte ein bereits weniger verunreinigtes Ausgangsmaterial für die Reingewinnung.

II. Werthbestimmungsmethode der Extrakte.

Wir wandten uns nun der Ausbildung einer Werthbestimmungsmethode zu, die einen sicheren quantitativen Vergleich verschiedener Präparate ermöglichen sollte. Einen Anhaltspunkt fanden wir in Bock's Angabe, dass pro Kilo Thier 3 Egelköpfe nöthig sind, um das Blut für längere Zeit ungerinnbar zu machen. Nimmt man an, dass die im Thiere befindliche Blutmenge auf $^1/_{10}$—$^1/_{11}$ seines Gewichtes anzuschlagen ist, so wird, rund gerechnet, ein aus 3 abgeschnittenen Köpfen hergestelltes Extrakt 100 ccm Blut ungerinnbar erhalten müssen, d. h. um 5 ccm dauernd vor der Gerinnung zu schützen, wird etwa der 0,15 Theil der in einem Kopfe enthaltenen wirksamen Substanz nöthig sein. Erhöhung und Herabsetzung der Wirksamkeit werden erkannt werden, je nachdem diesem Theile entsprechend grössere oder geringere Mengen der Extrakte nöthig sind, um 5 ccm Blut ungeronnen zu erhalten. Da die Beschaffung grösserer Blutmengen erhebliche Schwierigkeiten bereitet, musste man sich bei den Wirksamkeitsbestimmungen, die stets an direct aus der Carotis entnommenem Blute geschahen, mit solchen kleineren Quantitäten begnügen und traf ein für alle Mal für die Versuche die folgende Anordnung: Mehrere Serien stärkerer Gläser in Reagens-

glasformat wurden auf 2, 3, 4 und 5 ccm calibrirt, so dass auf die zu einer Bestimmung verwendete Serie 5 Gläser entfielen, von denen 2 gleichlautend 5 ccm Calibrirung zeigten. Die Extrakte wurden, und dies gilt für die ganzen folgenden Versuche, wenn nichts Anderes bemerkt ist, in einer solchen Concentration hergestellt, dass auf 1 Kopf 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung zur Extraction gerechnet wurden. Für die Füllung der Gläser mit Blut und Extrakt wurden sodann folgende Mengenverhältnisse eingehalten. Es wurden gemischt:

in Glas I 5 ccm Blut mit 0,1 ccm Extrakt, entsprechend 0,05 Kopf, d. h. im Verhältniss von 1 Kopf auf 100 ccm Blut.
in Glas II 5 ccm Blut mit 0,2 ccm Extrakt, entsprechend 0,1 Kopf, d. h. im Verhältniss von 1 Kopf auf 50 ccm Blut.
in Glas III 4 ccm Blut mit 0,2 ccm Extrakt, entsprechend 0,1 Kopf, d. h. im Verhältniss von 1 Kopf auf 40 ccm Blut.
in Glas IV 3 ccm Blut mit 0,2 ccm Extrakt, entsprechend 0,2 Kopf, d. h. im Verhältniss von 1 Kopf auf 30 ccm Blut.
in Glas V 2 ccm Blut mit 0,2 ccm Extrakt, entsprechend 0,1 Kopf, d. h. im Verhältniss von 1 Kopf auf 20 ccm Blut.

Zu den Versuchen wurden stets Kaninchen benutzt, und zwar geschah die Entnahme des Blutes aus der Arteria carotis nach Einbinden einer möglichst weiten Arteriencanüle, mit welcher durch ein Stück Gummischlauch eine zweimal derartig winklig gebogene, feine Glasröhre verbunden wird, dass ihr ziemlich langer Endschenkel seitlich vom Kopfe des Thieres senkrecht nach unten gerichtet ist und so ein schnelles und sicheres Auffangen des Blutes in dem Maassgefäss ermöglicht. Canüle und Ausflussrohr müssen aneinander stossen, damit das Blut nicht mit dem Gummischlauch in Berührung kommt. Die Entnahme des Blutes muss so schnell wie möglich nach dem Einbinden der Canüle geschehen, damit nicht etwa eine theilweise Gerinnung in der Canüle oder in der verletzten Arterie eintreten kann. Das zuerst ausfliessende Blut, welches Schädlichkeiten, die eine vorzeitige Gerinnung herbeiführen können, am meisten ausgesetzt ist, wird als Controlblut verwendet, um die normale Gerinnungszeit des Blutes jedes benutzten Thieres festzustellen, dieselbe schwankte zwischen 7 und 18 Minuten. Kurz vor der Entnahme werden die angegebenen Extraktmengen auf die entsprechenden Gläser vertheilt. Ist das beabsichtigte Quantum Blut dazu gelassen worden, so wird das Glas sofort vorsichtig etwas geschwenkt, damit Extrakt und Blut sich gut mischen und das Extrakt gleichmässig seine Wirkung entfalten kann, jedoch ist darauf zu achten, dass Blut nicht an den Korken kommt, mit

dem das Glas sofort nach der Füllung verschlossen wird. Eine sorgfältige Reinigung der Gläser, Cantüle, Ausflussröhre und Korke ist selbstverständlich unbedingt nöthig, da die geringsten Unsauberkeiten, vor Allem die kleinsten zurückgebliebenen Blutgerinsel im Stande sind, eine vorzeitige Gerinnung hervorzurufen und die Versuchsergebnisse damit für die Werthbestimmung der Wirksamkeit der Extrakte völlig unbrauchbar zu machen. Erstes und letztes Blut, sowie solches schon vor Kurzem benutzter Thiere zeigt hinsichtlich des Eintrittes der Gerinnung keine nennenswerthen Unterschiede, so dass auch bei vollständigem Verbluten das letzte Blut, solange es wirklich noch fliesst, der ersten Probe im Versuch als gleichwerthig betrachtet werden kann und eine wiederholte Benutzung des gleichen Thieres zulässig erscheint.

III. Untersuchungen über die Schwankungen des Gehaltes der Egel an wirksamer Substanz.

Während das zu den Vorversuchen benutzte Extrakt, das aus Egeln bereitet war, die seit 6 Monaten im Institut in einem mit feuchtem Moorboden gefüllten Holzkasten gehalten wurden, pro Kopf 30 ccm Blut ungerinnbar machte, zeigten Extrakte aus frisch den Teichen entnommen Egeln, sich um soviel wirksamer, dass sie schon pro Kopf 50 ccm Blut längere Zeit flüssig erhielten. Es schien demnach der Grad der Wirksamkeit des Extraktes je nach dem Ernährungszustand der Egel Schwankungen zu unterliegen, und es war deshalb auch anzunehmen, dass der Gehalt der Egel an wirksamer Substanz ein verschiedener sein werde, je nachdem ob sie kürzere Zeit vor ihrer Verwendung Blut gesogen haben. Um über diesen Punkt genauere Kenntnisse zu gewinnen, erschienen Versuche mit Thieren vor und nach der Blutaufnahme angezeigt. Bevor ich dieselben aber wiedergebe, möchte ich noch kurz den Gang der Bereitung des Extraktes, wie er in der Folge, wenn nichts Anderes bemerkt wird, innegehalten wurde und die Methode der Beobachtung des Gerinnungsvorganges beschreiben. Zur Verreibung von je 5 präparirten Schlundringen sind etwa 0,8 g Sand, von je 5 abgeschnittenen Köpfen etwa 1,2 g Sand erforderlich. Das Verreiben von 25 abgeschnittenen Köpfen nimmt etwa 20 Minuten, das von ebensovielen Schlundringen nur die Hälfte Zeit in Anspruch. Nachdem das Pulver mit 2 resp. 1 ccm thymolisirter, physiologischer Kochsalzlösung versetzt ist, — in der Concentration darüber hinauszugehen erscheint wegen des Verlustes im Niederschlage unzweckmässig, — wird die Masse 1 Stunde lang im Wasserbade von

37—38 ° C. unter öfterem Umrühren extrahirt und dann mittelst Runne'scher Wassercentrifuge centrifugirt, bis sich nach etwa 2 Stunden eine, je nachdem man Schlundringpräparate oder abgeschnittene Köpfe benutzt hat, mehr oder weniger dunkele, grüngelbliche opalescirende Flüssigkeit abgeschieden hat, die ohne Weiteres vom Niederschlag abgegossen werden kann. Als Charakteristik des Gerinnungsvorganges wurden folgende Erscheinungen benutzt: Hautbildung, Pfropfbildung, vollständige Gerinnung. Die Dauer der Beobachtung erstreckte sich auf 2 Tage, da nach dem zweiten Tage für gewöhnlich keine Gerinnung mehr eintritt, sondern das Blut verfault. In den Versuchsprotokollen wurden ausserdem jedes Mal das Gewicht des Kaninchens, die Dauer der Entnahme und die Gerinnungszeit des normalen Blutes aufgezeichnet. Es wurde nun in der oben geschilderten Weise ein Extrakt hergestellt aus Egeln, die sich bereits 9 Monate lang im Institute befanden und deshalb wohl als Hungerthiere betrachtet werden können. Ihre Wirksamkeit veranschaulicht folgendes Versuchsprotokoll.

Versuch I.

Kaninchen, 2290 g. Entnahme dauert 2 Minuten. Normales Blut gerinnt nach 8 Minuten. Es tritt Gerinnung ein in

Zeit der Entnahme 6. März 1902	Glas I, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = 1/20 Kopf	Glas II, enthält 5 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas III, enthält 4 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas IV, enthält 3 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas V, enthält 2 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf.
11 h. Vorm.	—	—	—	—	—
11 h. 35 m.	Pfropf.	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
12 h.	Völl. Gerinng. nach 1 Std.	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
12 h. 30 m.	—	Pfropf.	Normal.	Normal.	Normal.
1 h. 15 m.	—	—	Pfropf.	Normal.	Normal.
1 h. 30 m.	—	Völl. Gerinng. nach 2 1/2 Std.	—	Normal.	Normal.
11 h. Abends.	—	—	Völl. Gerinng nach 12 Std.	Normal.	Normal.
7. März. 11 h. Vorm.	—	—	—	Ungeronnen.	Ungeronnen.
8. März. 11 h. Vorm.	—	—	—	Ungeronnen.	Ungeronnen.

Die Wirksamkeit des Extraktes hat mithin, da Egel derselben Sendung etwa 4—6 Monate vorher zu 1 Kopf 40 ccm Blut dauernd ungerinnbar zu erhalten vermochten, um ca. 25 Proc. abgenommen. Ich möchte dabei bemerken, dass man Egel bequem aufbewahren kann, indem man sie in mit Moorboden gefüllte Thoncylinder ein-

setzt, wie man sie zu galvanischen Elementen benutzt, die man in langsam fliessendes Wasser setzt, so dass das Moor ständig feucht gehalten wird. Liessen wir nun diese Egel an einem Hunde sich mit Blut vollsaugen, so zeigten sich, wenn man einerseits sofort nach dem Saugen, andererseits 14 Tage später dieselben verarbeitete, folgende Unterschiede in der Wirksamkeit der aus ihnen hergestellten Extrakte.

Versuch II.

Gerinnung trat ein in

Extrakt	Glas I, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = 1/20 Kopf	Glas II, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas III, enthält 4 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas IV, enthält 3 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas V, enthält 2 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf
Sofort nach dem Saugen.	Nach 35 Minuten.	Nach 1 Std.	Nach 1 1/4 Std.	Nach 2 1/4 Std.	Nach 3 1/4 Std.
Nach 14 Tagen.	Nach 2 1/4 Std.	Nach 20 Std.	Nach 24 Std.	Ungeronnen.	Ungeronnen.

Da sich die Wirksamkeit dieser Egel vor dem Saugen auf 1 Kopf zu 30 ccm Blut belief, so ist also der Gehalt an wirksamer Substanz unmittelbar nach dem Saugen stark herabgesetzt, während er nach etwa 14 Tagen wieder seine frühere Höhe erreicht zu haben scheint. — Die Frage betreffs des Verhaltens noch nicht geschlechtsreifer Thiere konnte nicht bearbeitet werden, wegen mangelnden sicheren Materials.

IV. Haltbarkeit der Extrakte unter geeigneten Bedingungen.

Da für die Versuche zur Darstellung der reinen wirksamen Substanz reichliches, gleichmässiges Material an Extrakt nöthig war, so musste zunächst eine Methode zur Conservirung der Extrakte in thunlichst unveränderter Wirksamkeit aufgefunden werden. Orientirende Versuche hatten gezeigt, dass in dem durch Ausziehen mit gewöhnlicher physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Extrakt sehr schnell Fäulnisserscheinungen und Zersetzungen, wie bei einer solchen Eiweisslösung auch nicht anders zu erwarten ist, auftreten, die gleichzeitig die Wirksamkeit nach wenigen Tagen gänzlich vernichten. Um nun zunächst zu sehen, ob auch das getrocknete Pulver der Köpfe dieser Zersetzung so leicht anheimfalle, wurde solches in einem Exsiccator über conc. Schwefelsäure aufbewahrt. Dieses nach einigen Tagen und nach 3 Monaten mit physiologischer Kochsalzlösung extrahirte Pulver erwies sich als gut wirksam, und es blieb somit

in trockenem Zustande jedenfalls die Substanz unverändert, wenn nur Luft- und bakterielle Einflüsse ausgeschlossen wurden. Um deshalb gleich von vorneherein den Einfluss von Mikroorganismen auf Extrakte zu verhindern, wurde nunmehr zum Extrahiren statt der einfachen physiologischen Kochsalzlösung eine durch Einbringen eines Thymolkrystalles aseptisch gemachte solche Lösung benutzt. Die so hergestellten Extrakte erwiesen sich, wie die folgenden Versuche zeigten, solange sie mit Thymol imprägnirt waren, als unverändert wirksam, und da das Thymol der Wirksamkeit des Extraktes auch bei längerer Einwirkung, wie sich ergab, keinen Abbruch thut, so wurden nun hinfort in die mit thymolisirter Kochsalzlösung hergestellten Extrakte kleine Thymolkrystalle gethan und so, indem man die Thymolwirkung dauernd sicherte, haltbare Extrakte erzielt.

Ein in der oben angegebenen Weise aus den Muskelschlundringen von 5 fast gleich schweren Egeln hergestelltes Extrakt wurde in 4 Theile getheilt, von denen 3 je in ein sterilisirtes Röhrchen unter Zusatz eines kleinen Thymolkrystalles eingeschmolzen wurden, während der letzte Theil sofort zu einer Prüfung der Wirksamkeit des Extraktes diente. Es wurde nun eine der vorgenannten Proben am folgenden Tage, eine weitere nach 4 Tagen und die dritte nach 7 Tagen untersucht. Das Ergebniss war das aus nachfolgender Tabelle ersichtliche.

Versuch III.

Lösung: 1 Kopf = 2 ccm. Gerinnung trat ein in

bei Anwendung von	Glas I, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = 1/20 Kopf	Glas II, enthält 5 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas III, enthält 4 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas IV, enthält 3 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas V, enthält 2 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf
Normalextrakt	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 3 Std.	Ungeronnen.	Ungeronnen.
Extrakt nach 1 Tage	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 3 Std.	Ungeronnen.	Ungeronnen.
Extrakt nach 4 Tagen	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 3 Std.	Ungeronnen.	Ungeronnen,
Extrakt nach 7 Tagen	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 3 Std.	Ungeronnen.	Ungeronnen.

Die Reste des jedes Mal benutzten Extraktes wurden in einfach zugekorkten Gläsern verschieden lange Zeit aufbewahrt und dann einer Nachprüfung unterzogen. Auch ihre Wirksamkeit blieb

während 7 Tagen unverändert. Hier möchte ich aber darauf hinweisen, dass kleine Differenzen in den Gerinnungszeiten selbst bei scheinbar völlig gleichen Bedingungen mit dem gleichen Extrakte vorkommen können. Diese rühren wohl abgesehen von anderen Zufälligkeiten daher, dass beim Abmessen sowohl der einfliessenden Blutmenge als des Extraktes kleine Ungenauigkeiten sehr leicht auftreten können. Kleineren Differenzen im Eintritt der Gerinnung wird deshalb für die Beurtheilung ein Werth nicht beigelegt werden dürfen. Auf Grund dieser Thatsache hielten wir uns berechtigt, für die Bewerthung schliesslich nur noch den wirklichen Eintritt der beendeten Gerinnung in Rechnung zu ziehen. In der oben angegebenen Weise hergestellte Extrakte können somit ohne Gefahr für ein Nachlassen ihrer Wirkung im einfach zugekorkten Glase 7 Tage aufgehoben werden, eine Erfahrung, die uns das weitere Arbeiten wesentlich erleichterte, da man nun unbesorgt einige Tage zwischen der Bereitung und der Prüfung des Extraktes verstreichen lassen konnte. Ja, ein weiterer Versuch zeigte sogar, dass die Conservirung auf diese Weise unter Einschmelzung der Extrakte in Glasröhrchen für ein Jahr und vermuthlich noch längere Zeit gelingt, wenn schon eine geringe Abnahme der Wirksamkeit allmählich Platz greift.

Es wurden darauf von 50 kräftigen, den Teichen frisch entnommenen Blutegeln, von denen der kleinste 2,3 g, der schwerste 4,9 g wog und deren Durchschnittsgewicht 3,7 g betrug, die Muskelschlundringe in der angegebenen Weise herauspräparirt und verarbeitet. Das gewonnene Extrakt wurde in verschiedene, vorher sterilisirte Glasröhren unter Zusatz von kleinen Thymolkrystallen eingeschmolzen und an einem kühlen Orte aufbewahrt. Das Extrakt war klar, zeigte eine leicht grüngelbliche Färbung und opalescirte. Nach verschiedenen Zeitabschnitten wurden nun diese Proben immer wieder auf ihre Wirksamkeit geprüft. Aus der Zahl der Versuchsprotokolle mögen die folgenden drei tabellarisch wiedergegeben sein, welche die Wirksamkeit des Extraktes sofort nach seiner Bereitung zeigen, ferner das von der Nachprüfung nach 7 monatlicher und endlich das nach 12 monatlicher Aufbewahrung. Zu bemerken ist hier, dass sich in den Röhren allmählich ein bräunlicher Niederschlag, der sich zu Boden setzte, bildete. Benutzt wurde bei diesen nur die über dem Niederschlag stehende, klare Flüssigkeit.

Versuch IV.

Es tritt völlige Gerinnung ein

bei	Glas I, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = 1/20 Kopf	Glas II, enthält 5 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas III, enthält 4 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas IV, enthält 3 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas V, enthält 2 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf
Frisch. Extrakt	nach 9 Std.	nach 32 Std.	ungeronnen	ungeronnen	ungeronnen
Extrakt nach 7 Monaten	nach 10 Std.	ungeronnen	ungeronnen	ungeronnen	ungeronnen
Extrakt nach 12 Monaten	nach 7 Std.	nach 7 Std. Pfropfen sonst flüssig	nach 12 Std.	ungeronnen	ungeronnen

Wie man sieht, ist eine Verminderung der Gerinnungshemmung bei dem ein Jahr alten Extrakt zu constatiren, indessen würde diese nur etwa einem Absinken um 40 Proc. entsprechen. Jedenfalls zeigt der Versuch, dass man Blutegelextrakt zum mindesten ein Jahr relativ gut wirksam aufbewahren kann, wenn man es in Glasröhren einschmilzt und etwas Thymol zusetzt.

V. Reindarstellung des wirksamen Bestandtheiles.

Nachdem es auf Grund dieser Vorarbeiten möglich geworden war, grössere Mengen gereinigter, sehr wirksamer Extrakte herzustellen und zu sammeln, wurde endlich an die Isolirung des specifisch wirksamen Bestandtheiles herangetreten. Schon vor längeren Jahren hatte Prof. Jacobj die Beobachtung gemacht, dass, wenn man Blutegelextrakt in einer Chloroformatmosphäre stehen lässt, ein Niederschlag ausfällt, dabei aber doch die Lösungen noch wirksam bleiben. Von dieser Beobachtung ausgehend, wurde deshalb zunächst versucht, mit Hülfe dieser Chloroformfällung reinere Lösungen zu gewinnen. Aus dem Extrakt, das 4 Tage lang in einem verkorkten Glasgefäss der Einwirkung von Chloroformdämpfen ausgesetzt gewesen war, setzte sich ein reichlicher, hellbräunlicher Niederschlag ab, der durch Centrifugiren leicht entfernt werden konnte. Die übrigbleibende Flüssigkeit zeigte eine hellere Färbung als das ursprüngliche Extrakt, jedoch war die Opalescenz erhalten geblieben. Zur Beurtheilung des Grades der Wirksamkeit ist hier darauf hinzuweisen, dass die Extrakte wegen des besseren Zustandes der Egel stärker wirksam waren, als die zu Beginn der Arbeit zur Verwendung gelangten, so dass zum Vergleich ein solches Extrakt als ein vollwirksames zu bezeichnen ist, von

dem 0,2 ccm 5 ccm Blut 2 Tage lang ungeronnen erhalten, was bei unserer Versuchsanordnung auf Glas II zu beziehen ist. Eine Prüfung des gleichen Extraktes nach der Chloroformfüllung hatte folgendes Ergebniss.

Versuch V. 14. Januar 1903.

Kaninchen, 2250 g. Dauer der Entnahme 1,5 Min. Normales Blut gerinnt nach 6 Minuten.

Zeit	Glas I	Glas II, III, IV, V
14. Jan. 1903. 4 h. 10 m. Nachm. Entnahme		
6 h. 10 m.	Gerinnsel im Schaum.	Normal.
12 h. 10 m.	Propf.	Normal.
15. Jan. 1903. 7 h. 10 m. Vorm.	Völlige Gerinnung.	Normal.
4 h. 10 m. Nachm.	—	Ungeronnen.
16. Jan. 1903. 4 h. 10 m. Nachm.	—	Ungeronnen.

Somit hatte eine 4 tägige Chloroformeinwirkung ohne Schädigung der Wirksamkeit bereits einen erheblichen Theil der beigemengten Eiweisskörper entfernt. Eine ganz schwache Wirksamkeit der in kohlensaurem Natron gelösten Fällung musste auf die im Rückstand noch befindliche geringe Menge wirksamer Lösung zurückgeführt werden, die durch nochmaliges Auswaschen gewonnen werden konnte. Wiederum 3 Tage lang den Chloroformdämpfen ausgesetzt, trat zwar nochmals ein weisser Niederschlag auf, aber nur in sehr geringer Menge. Die durch Centrifugiren erhaltene klare Lösung war fast wasserhell und opalescirte leicht. Eine Probe auf die Wirksamkeit derselben ergab, gegenüber dem nur 4 Tage der Einwirkung von Chloroformdämpfen ausgesetzten Extrakt, ein scheinbar geringes Nachlassen, indem Glas I schon nach 5, Glas II nach 14 Stunden völlig geronnen war. Doch können hier Nebenumstände störend mitgewirkt haben, worauf schon hingewiesen wurde. Glas III, IV und V blieben auch hier 2 Tage ungeronnen. Der weisse Rückstand zeigte wiederum in kohlensaurem Natron gelöst keine gerinnungshemmende Wirkung. — Bei einer anderen Versuchsreihe ergab sich gleichfalls, dass die Wirksamkeit eines Extraktes nach 2 tägiger und 5 tägiger und selbst nach 7 tägiger Behandlung mit Chloroformdämpfen keine Einbusse erleidet. Die Hauptmasse der Beimengungen fällt indessen in den ersten 3 Tagen

der Chloroformeinwirkung aus, nach etwa 6 Tagen tritt kaum ein nennenswerthes weiteres Ausfallen mehr ein.

Von einem solchen, durch 6 tägige Chloroformeinwirkung ausgefällten Extrakt, dessen Wirksamkeit sich auf 1 Kopf: 40 ccm Blut bewerthete, wurden 2 ccm auf dem Wasserbade eingetrocknet. Der Trockenrückstand, einem Egelkopfe entsprechend, belief sich auf 9,1 mg nach Abzug der in 2 ccm enthaltenen Salzmenge und stellte eine lackartige braune Substanz dar, während das Salz sich in Krystallen ausgeschieden hatte. Sie löste sich bis auf einige Flöckchen in 2 ccm Aq. dest. Diese Lösung indessen hatte sehr an Wirksamkeit eingebüsst, da bei Glas III schon nach 30 Minuten und bei Glas IV und V schon nach 1 Stunde die Gerinnung eintrat. Die Temperatureinwirkung hatte also offenbar eine Schädigung bedingt.

Da bei Verarbeitung grösserer Mengen die Schlundringpräparation zu viel Zeit beansprucht hätte, so wurde nun das Fällungsverfahren an ganzen Köpfen versucht. Auch bei diesem rohen Extrakt bewirkte die Ausfällung mittelst Chloroformdämpfe eine erhebliche Reinigung ohne Nachlassen der Wirksamkeit. Auch hier blieben in den natürlich reichlicher ausfallenden Eiweisskörpern kleine Mengen der wirksamen Lösung zurück, welche dem Niederschlag einen unbedeutenden gerinnungshemmenden Einfluss verliehen. Die Lösung selbst liess einen schwachen, grüngelblichen Schimmer erkennen.

Da, wie wir eben sahen, die Wärme beim Eindunsten der Lösung einen stark schädigenden Einfluss auf die fragliche Substanz auszuüben schien, so wurde nun zunächst die Wirkung der verschiedenen Temperaturen auf die Lösung untersucht. Es wurden je 1,5 ccm vollwirksamen Normalextraktes aus präparirten Schlundringen 2 Stunden lang bei 60°, 80° und 100° C. im Wasserbade erwärmt gehalten. Hierbei schieden sich in allen 3 Proben bräunliche Niederschläge, besonders reichlich bei 80° und 100° C. aus. Nach dem Abcentrifugiren erwiesen sich die Lösungen bis auf die auf 100° erwärmte noch alle vollwerthig, wie die umstehende Tabelle zeigt.

Aus dieser Versuchsreihe ergab sich, dass jedenfalls eine Schädigung der wirksamen Substanz bei längere Zeit anhaltender Temperatur von 100° C. selbst in gelöster Form eintritt, wenngleich ihre Wirksamkeit nicht gänzlich vernichtet wird, dass dagegen die Temperaturschädigung bei der Lösung allem Anscheine nach eine geringere ist, als bei der Erzielung der Trockensubstanz bei 100° C.

Versuch VI.

Kaninchen, 2750 g. Die Entnahme dauert 6 Minuten. Normales Blut gerinnt nach 8 Minuten.

Gerinnung trat ein in

Extrakt	Glas I, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = $^1/_{20}$ Kopf	Glas II, enthält 5 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = $^1/_{10}$ Kopf	Glas III, enthält 4 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = $^1/_{10}$ Kopf	Glas IV, enthält 3 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = $^1/_{10}$ Kopf	Glas V, enthält 2 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = $^1/_{10}$ Kopf
Normal.	Nach 5 Std.	Nach 36 Std.	Ungeronnen.	Ungeronnen.	Ungeronnen.
2 Std. bei 60° C. erwärmt.	Nach 5 Std.	Vacat.	Ungeronnen.	Ungeronnen.	Ungeronnen.
2 Std. bei 80° C. erwärmt.	Nach 5 Std.	Nach 32 Std.	Ungeronnen.	Ungeronnen.	Ungeronnen.
2 Std. bei 100° C. erwärmt.	Nach $1^1/_2$ Std.	Nach 6 Std.	Nach 5 Std.	Nach 32 Std.	Ungeronnen.

Es wurde nun weiter die Fällung mittelst Chloroformdämpfe und Wärme combinirt, um zu sehen, ob auf diese Weise noch reinere, vollwirksame Lösungen zu erhalten seien, welche dann unter Vermeidung hoher Temperaturen durch Eindunsten über Schwefelsäure im Exsiccator zur Trockne gebracht, das wirksame Princip in fester Form ohne Schädigung zu gewinnen erlauben. Zu einem solchen Versuch wurde ein Extrakt aus abgeschnittenen Köpfen, nachdem es 2 Stunden lang bei 60° C. erwärmt, darauf centrifugirt, dann 3 Tage lang Chloroformdämpfen ausgesetzt und abermals centrifugirt worden war, im Exsiccator über Schwefelsäure zur Trockne gebracht. Das Präparat löste sich klar in destillirtem Wasser. Die Lösung hatte den bekannten grüngelblichen Schimmer, opalescirte und ergab annähernd die nämliche Wirksamkeit wie das Ausgangsextrakt. Damit war zum ersten Male die Darstellung des wirksamen Principes in Form eines gut wirksamen, trockenen gereinigten Präparates gelungen und zwar entsprachen ungefähr einem Kopf 23—30 mg Substanz. Dieses Präparat erhielt aber noch die theils aus den Köpfen extrahirten, theils aus der physiologischen Kochsalzlösung stammenden Salze, welche für die Haltbarkeit des Präparates nachtheilig sein konnten, jedenfalls aber eine Verunreinigung darstellten. Da man nach allen bisher gemachten Erfahrungen annehmen musste, dass es sich bei dem wirksamen Princip um einen eiweissartigen Körper handle, so entstand die Frage, ob man unter diesen Umständen die Salze nicht durch Dialyse entfernen könne. Diesbezügliche Versuche bestätigten die Annahme, dass in der That das wirksame Princip nicht dialysefähig ist,

vielmehr auf dem Dialysator in unveränderter Weise zurückgehalten wird. So wurde denn nun auch diese Reinigungsmethode mit den vorher erwähnten Fällungen verbunden, indem vor dem Eindunsten im Vacuum über Schwefelsäure die Lösungen bis zum Verschwinden der Chlorreaction dialysirt wurden, und es gelang nun endlich aus einem, durch Coagulation bei 60° und nachfolgende Fällung durch 4tägiges Stehenlassen in Chloroformdämpfen gereinigten, von 20 abgeschnittenen Köpfen hergestellten Extrakt ein Trockenpräparat zu gewinnen, das bei voller Wirksamkeit offenbar nur noch ganz geringe Mengen von Verunreinigungen enthalten konnte, denn es betrug die Gesammtmenge der Trockensubstanz 0,160 g, so dass also die Ausbeute pro Kopf nur 8 mg ausmachte. Der Rückstand stellte eine lackartige, braune, sehr spröde Masse dar, die sich in Lamellen von der Glasschale abheben liess. Es wurden die einem Kopfe entsprechenden 8 mg in 2 ccm Aq. dest. gelöst, und diese Lösung hatte die Wirksamkeit des Ausgangsextraktes, wie folgendes Versuchsprotokoll beweist.

Versuch VII.

Kaninchen, 2290 g. Dauer der Entnahme 2 Minuten. Normales Blut gerinnt nach 8 Minuten.

a) Ausgangsextrakt.

Zeit 6. März 1902	Glas I, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = 1/20 Kopf	Glas II, enthält 5 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas III, enthält 4 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas IV, enthält 3 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas V, enthält 2 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf
11 h. Vorm. Entnahme.					
11 h. 15 m.	—	—	—	—	—
11 h. 35 m.	Pfropf.	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
11 h. 45 m.	—	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
11 h. 55 m.	—	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
12 h.	Völl. Gerinng.	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
12 h. 30 m.	—	Propf.	Normal.	Normal.	Normal.
1 h. 15 m.	—	—	Normal.	Normal.	Normal.
1 h. 30 m.	—	Völl. Gerinng.	Normal.	Normal.	Normal.
7. März 11 h. Vorm.	—	—	Ungeronnen.	Ungeronnen.	Ungeronnen.
8. März 11 h. Vorm.	—	—	Ungeronnen.	Ungeronnen.	Ungeronnen.

b) Lösung der Trockensubstanz.

Zeit 6. März 1902.	Glas I, enthält 5 ccm Blut, 0,1 ccm Extrakt = 1/20 Kopf	Glas II, enthält 5 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas III, enthält 4 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas IV, enthält 3 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf	Glas V, enthält 2 ccm Blut, 0,2 ccm Extrakt = 1/10 Kopf
11 h. Vorm. Entnahme.					
11 h. 15 m.	Pfropf.	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
11 h. 35 m.	—	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.
11 h. 45 m.	—	Pfropf.	Normal.	Normal.	Normal.
11 h. 55 m.	Völl. Gerinng.	—	Normal.	Normal.	Normal.
12 h.	—	—	Normal.	Normal.	Normal.
12 h. 30 m.	—	—	Normal.	Normal.	Normal.
1 h. 15 m.	—	Völl. Gerinng.	Normal.	Normal.	Normal.
1 h. 30 m.	—	—	Normal.	Normal.	Normal.
7. März. 11 h. Vorm.	—	—	Ungeronnen.	Ungeronnen.	Ungeronnen.
8. März. 11 h. Vorm.	—	—	Ungeronnen	Ungeronnen.	Ungeronnen.

Die Lösung war vollkommen klar und zeigte wiederum grüngelbliche Färbung und Opalescenz.

Der so gewonnenen Substanz, die, wie wir gleich sehen werden, gewöhnliche Albumine nicht mehr enthält, auch sonst ausser vielleicht durch etwas Pigment der Egelhaut nicht verunreinigt zu sein scheint, wurde von Prof. Jacobj die Bezeichnung Herudin gegeben. Die chemische Prüfung des reinen Herudins ergab nun folgende Reactionen, welche für die Charakterisirung der Substanz von Bedeutung sind. Die Substanz in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung gelöst, fiel beim Sieden auch nach Ansäuern mit Essigsäure nicht aus. Sie konnte also kein Albumin sein; in concentrirter Ammonsulfatlösung war sie unlöslich, was ebenso wie die geringe Dialysefähigkeit gegen ein Pepton sprach. Da sie dagegen in concentrirter Kochsalzlösung leicht löslich war und selbst beim Kochen nicht ausfiel, so war nicht anzunehmen, dass es sich um eine der primären Albumosen Neumeister's, eine Hetero- oder Protalbumose handele, vielmehr deutete dieses Verhalten, sowie der eigenartige röthliche Ton, welcher bei der Biuretreaction auftrat, auf eine Deuteroalbumose hin, und es wurde deshalb unter dieser Annahme die weitere Isolirung nun derart versucht, dass man die dem Rohextrakt beigemengten Albuminkörper durch einfache Fällung derselben mittelst Erhitzen bei neutraler, resp. ganz schwach saurer Reaction und in verdünnter Salzlösung ausfällt. Mit Rücksicht auf die Versuche über die Einwirkung der Wärme auf die Wirksam-

keit des Extraktes war freilich anzunehmen, dass man bei der Fällung durch Wärme bei 100° C. diese hohen Temperaturgrade nur kurze Zeit einwirken lassen darf. Andererseits empfahl es sich, die Temperatur von dem Moment an, wo eine Ausfällung eintritt, nicht zu schnell zu steigern, da sonst durch die zu massige Coagulation der verunreinigenden Eiweisskörper leicht grössere Mengen des Herudins mitreissen könnten. Aus demselben Grunde wurde auch der Zusatz von Essigsäure zur Herstellung der neutralen resp. ganz schwachsauren Reaction erst gegen Ende der Fällung und allmählich vorgenommen.

Ein dieser Art dargestelltes und gereinigtes Herudin aus altem, in der oben angegebenen Weise mit Thymol conservirten Extrakt von präparirten Schlundringen, zeigte in seiner gerinnungshindernden Wirksamkeit keinen Unterschied von dem ursprünglichen Extrakt. Beide erhielten Glas II—V zwei Tage lang ungeronnen. Demnach hatte die Coagulation, mit Wärme und Essigsäure in vorsichtiger Weise ausgeführt, nicht geschadet und musste, wie aus dem resultirenden klaren Extrakt und der sich gleichfalls auf ca. 8 mg pro Kopf belaufenden Gewichtsmenge des Trockenpräparates zu schliessen, ebenfalls sehr gut reinigend gewirkt haben.

Trockene Herudinpräparate, die man aus den in der geschilderten Weise behandelten Extrakten darstellte, ohne sie jedoch vorher durch Dialyse vom Salz befreit zu haben, erwiesen sich zwar für den Augenblick als vollwirksam, indessen liessen diese sehr hygroskopischen Präparate sehr schnell an Wirksamkeit nach, offenbar weil unter der längeren Wirkung des Salzes das Herudin sich zersetzte.

Verschiedene Darstellungen des reinen, von Salzen durch Dialyse befreiten Herudins aus ganzen Köpfen ergaben, und das ist sehr wichtig, fast stets die gleiche Ausbeute, welche pro Kopf um 8—9 mg betrug, was ebenfalls für die Berechtigung unserer Ansicht sprach, dass die Substanz in ihrer Gesammtmenge und im Wesentlichen rein erhalten worden war. Das höhere Gewicht, welches sich gelegentlich bei Präparaten aus abgeschnittenen Köpfen ergab, findet seine Erklärung wohl darin, dass derartige Präparate stärker durch Pigment event. auch geringen Eiweissgehalt noch verunreinigt waren, was auch daraus hervorging, dass solche Präparate die Heller'sche Ringprobe ganz schwach gaben, während andere, besonders reine, dies nicht thaten. Die vollständige Entfernung des Pigments ohne Schädigung des Herudins wollte uns zunächst nicht gelingen, da durch Kohle, Bleifällung u. s. w. jedes Mal die Präparate

erheblich an Wirksamkeit verloren. Unter Zugrundelegung des gefundenen Werthes für die Wirksamkeit reinen Herudins wurde für die Bestimmung der Werthigkeit der einzelnen Trockenpräparate nun angenommen, dass bei voller Ausbeute ein Kopf ca. 8 mg Herudin liefern müsse. Dem entsprechend wurden nun zur Prüfung von Substanz die Lösungen im Verhältniss von 8 mg Herudin auf 2 ccm Aq. dest. hergestellt, so dass bei unserer Versuchsanordnung in Glas I ca. 0,4 mg, in den Gläsern II, III, IV und V ca. 0,8 mg Herudin enthalten ist. Als ein vollwirksames Präparat ist aber demnach ein solches zu bezeichnen, von dem 0,8 d. h. rund 1 mg 5 ccm Blut ungerinnbar erhält.

Da es von Interesse war, zu erfahren, wie sich die in einem Egelkopfe gefundene Gewichtsmenge Herudin zu dem Gewicht des ganzen Kopfes verhält, wurden 5 Egeln die Köpfe abgeschnitten, die zusammen 1,495 g, im Durchschnitt also pro Thier 0,299 g wiegen. Nachdem sie mehrere Tage scharf getrocknet und zwischendurch pulverisirt worden waren, ergab sich ein Gesammtgewicht von 0,326 g, so dass auf den Kopf 0,065 g Trockensubstanz entfallen. Rechnet man, wie vorher angenommen, pro Kopf 8 mg Herudin, so besteht der 8. Theil oder 12,3 Proc. der Trockensubstanz eines Kopfes aus solchem.

Versuche, das Herudin aus seinen wässerigen oder Salzlösungen mit Alkohol zu fällen, führten noch zu keinem günstigen Ergebniss. Die Fällungen waren immer erheblich in ihrer Wirksamkeit vermindert. Ebenso wurden auf Grund der chemischen Eigenschaften des Herudins als Deuteroalbumose Versuche gemacht, ob sich etwa durch Salzfüllung die Substanz isoliren lässt. Wie vorherzusehen war, boten diese Methoden der Reinigung aber bei Entfernung der Salze durch Dialyse solche Schwierigkeiten, dass eine praktische Verwendung ausgeschlossen erscheint.

Nachdem es gelungen war, etwas grössere Mengen des Herudins zu gewinnen, wurde nun auch dasselbe auf sein chemisches Verhalten, soweit es das reine Material erlaubte, näher geprüft und es ergab sich dabei Folgendes:

Das Herudin ist, wie schon erwähnt, in Wasser sehr leicht löslich, in Alkohol und Aether unlöslich, wird aus der wässerigen concentrirten Lösung durch Alkohol gefällt, aber nicht coagulirt, da es leicht löslich bleibt. In concentrirter Ammonsulfatlösung ist es unlöslich und fällt bei Sättigung seiner Lösung mit demselben aus, kann also kein Pepton sein. In concentrirter Kochsalzlösung ist es dagegen leicht löslich und fällt bei Sättigung seiner Lösung mit ClNa nicht aus, selbst beim Kochen, wo nur eine geringe Trübung eintritt; es ist demnach

keine primäre Albumose (Neumeister's), d. h. weder Hetero- noch Protalbumose. Dagegen tritt in der ClNa gesättigten Lösung bei Zusatz von Essigsäure theilweise Fällung ein, was auf Deuteroalbumose (secundäre Albumose) deutet.

In einfach wässeriger oder 0,6 Proc. Kochsalzlösung wird es bei Essigsäurezusatz nicht gefällt, selbst nicht bei Siedehitze, es ist somit kein Eiweiss (Albumin). Das beweist auch der Umstand, dass es mit concentrirter Salpetersäure keine Trübung giebt und die Heller'sche Ringprobe negativ ausfällt, ebenso spricht dagegen, dass es in salzfreier Lösung bei Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium keine Fällung giebt, nach dem Erwärmen dagegen tritt beim Erkalten Trübung auf, die bei erneutem Erwärmen schwindet, um bei abermaligem Abkühlen sich wieder einzustellen. Diese letztere Erscheinung dürfte auf Albumose deuten, ebenso wie der röthliche Farbenton der Biuretreaction bei Zusatz von wenig Kupfersulfat. Mit Millon'schem Reagens erhält man eine mehr gelbrothe, statt der Purpurfarbe des Eiweiss. Auch ist beim Zusatz von Ammoniak und Natronlauge zu der Salpetersäurelösung bis zur Alkalescenz die Lösung nicht orange, sondern gelb gefärbt. Auch in concentrirter Salpetersäure bleibt ein gelber Farbenton beim Erhitzen bestehen. Sublimat, Kaliumquecksilberjodid, sowie Phosphorwolframsäure mit Salzsäure geben Fällungen; auch durch Kupfersulfat und neutral und basisch essigsaures Blei scheint es gefällt zu werden. Seine Dialysefähigkeit ist eine, wie es scheint, sehr geringe, wennschon es nicht gänzlich dialyseunfähig sein dürfte.

Nach alledem wird es sich um eine den Peptonen sich nähernde Albumose handeln, die, wie es den Eindruck macht, unter der Einwirkung von Säuren leicht in dieses übergeht und so dialysefähig wird, wodurch bei der Herstellung erhebliche Verluste eintreten können, so dass die Einwirkung von Säuren selbst in der Kälte, vor allem aber in der Wärme, möglichst einzuschränken gerathen ist.

Jedenfalls aber gelingt es mit der angegebenen Methode, ohne wesentliche Verluste das Herudin aus den Egeln in Form eines haltbaren, dosirbaren, trockenen und man darf auch wohl sagen, reinen Präparates zu gewinnen, welches seine Anwendung in der Praxis bedeutend erleichtern und dadurch bei den verschiedensten Untersuchungen, bei denen die Blutgerinnung störend wirkt, sich als nützlich erweisen wird. Die Herstellung hat die Firma E. Sachsse & Co. in Leipzig-Reudnitz übernommen und wird dasselbe demnächst in den Handel bringen.

Im pharmakologischen, sowie im pathologischen Institut und

in der Frauenklinik dahier hat sich das Herudin bei mannigfachen Untersuchungen bereits als sehr brauchbar erwiesen, zumal bei Viscuositätsbestimmungen, Blutdrucks- und ähnlichen Versuchen.

Untersuchungen über Wirkung des Herudins, die auf den Organismus wurden bereits seit Längerem im Institut begonnen, und wird über dieselben in Bälde noch eine weitere Mittheilung erfolgen.

Die vorliegende Arbeit wurde im pharmakologischen Institut unter Leitung des Herrn Prof. Jacobj ausgeführt, der mich in der liebenswürdigsten Weise unterstützte, wofür ihm hier meinen besten Dank auszusprechen mir eine angenehme Pflicht ist.

Nachtrag.

Nachdem die vorliegende Arbeit bereits abgeschlossen war, hat Herr Dr. Hayashi aus Tokio noch einige Versuche zur Gewinnung reinen Herudins angestellt, die hier kurz erwähnt sein mögen.

Es gelang ihm zweimal, ein fast farbloses, in schwammig lockeren Massen trocknendes Präparat auf folgende Weise zu gewinnen: Die zerkleinerten Köpfe wurden mit destillirtem Wasser ausgezogen, die gewonnene Lösung dialysirt, die sich hierbei ausscheidenden Flöckchen, offenbar Globuline, abcentrifugirt, sodann die klare Lösung bei 82° coagulirt, wiederum centrifugirt, durch Essigsäurezusatz in der Kälte sodann das Mucin gefällt, dieses nochmals abcentrifugirt, dann die Lösung neutralisirt, dialysirt und endlich im Vacuum zur Trockne gebracht. Von den so gewonnenen Präparaten war das eine vollwerthig, das andere zeigte indessen nur 60 Proc. der verlangten Wirksamkeit, und es betrug die Ausbeute bei dem ersten nur 25 Proc., bei dem letzteren 31 Proc. der zu erwartenden. Bei einem dritten Versuch, bei welchem der Auszug mit destillirtem Wasser nicht dialysirt wurde und nur bei 75—76° die Coagulation bewirkt unter Ansäuern, dann nach Neutralisirung der abcentrifugirten Lösung und Dialyse derselben das Eindunsten vorgenommen wurde, erzielte man zwar auch ein schwammig lockeres und fast farbloses Präparat mit einer Ausbeute von 41 Proc. der zu erwartenden, aber auch hier war die Wirksamkeit eine um 40 Proc. gegen die normale verminderte. In anderen Versuchen indessen wurden trotz Extraction mit Wasser und folgender oder unterlassener Dialyse bei sonst gleicher Behandlung lackartige Präparate erhalten und ebenso, wenn nach Extraction mit 0,7 Proc. ClNa-Lösung dialysirt wurde. Keines dieser Präparate, bei denen die Fällung mit Säuren, sei es in der Wärme oder Kälte, bis zur deutlich dauernd schwachsauren oder auch nur neutralen Reaction fortgesetzt wurde, ergab volle Ausbeute und Wirksamkeit, sodass es den Eindruck machte, als ob bei einem, die Säure allmählich bindenden Umsetzungsvorgange das vorhandene Herudin verändert, dialysefähiger und unwirksamer gemacht werde, das heisst in eine, dem Pepton näherstehende Verbindung sich umwandle. Es lehrten diese Versuche somit, dass, wie schon gesagt, die Einwirkung von Säure, ebenso wie die der Hitze, thunlichst beschränkt werden muss, um Verluste an wirksamer Substanz zu vermeiden. Immerhin ist es von Interesse, dass es gelingt, durch die Mucinfällung in der Kälte auch den Pigmentfarbstoff zu entfernen und so für besondere Zwecke, wenn auch unter Verlusten, ungefärbte Präparate zu gewinnen.

Die Reactionen der von Dr. Hayashi gewonnenen wirksamen Herudinpräparate stimmten mit den oben angegebenen überein. Jacobj.

XXII.

Aus dem physikal.-chem. Institut der Universität Leipzig.

Notiz über die Giftwirkung von Nickelkohlenoxyd.

Von

Dr. **A. Mittasch,**

Assistent am physikal.-chem. Institut in Leipzig.

Veranlasst durch eine diesbezügliche Arbeit von E. Vahlen[1]), möchte ich einige Angaben über die physiologischen Wirkungen des Nickeltetracarbonyls machen, wie ich sie gelegentlich einer eingehenden Untersuchung über Bildung und Zersetzung von Nickelkohlenoxyd[2]) an meinem eigenen Körper beobachtet habe. Ich habe bereits damals constatirt, dass das Nickelkohlenoxyd eine specifische Giftwirkung, verschieden von der des Kohlenoxyds, ausübt[3]); betreffs der Symptome der Giftwirkung sei hier Folgendes nachgetragen:

Bei dem längeren Operiren mit flüssigem Nickelkohlenoxyd war es in Folge der starken Flüchtigkeit der Substanz kaum zu vermeiden, dass gelegentlich geringere oder grössere Quantitäten Nickelkohlenoxyd eingeathmet wurden[4]). In solchen Fällen zeigte sich zunächst keine Wirkung, doch trat gewöhnlich nach 2—3 Stunden ein eigenthümliches Unbehagen auf, das mitunter zu recht ernsthaften Störungen, namentlich der Athmungsfunctionen führte. Ich litt unter eigenthümlichen Fiebererscheinungen; der Athem wurde kürzer und kürzer, und in einigen Fällen steigerten sich die Erscheinungen bis zum lebhaften Erstickungsgefühl. Kopfschmerzen traten gewöhnlich nicht auf. Die Beschwerden nahmen dann allmählich ab, und es blieb eine Mattigkeit zurück, die Stunden, mitunter auch länger als einen Tag andauerte.

1) Dieses Archiv. **48**. 117—133. Chem. Centralbl. 1902. II. 463.

2) Zeitschr. f. physik. Chem. **40**. 1—83. 1902. Chem. Centralbl. 1902. I. 903.

3) A. a. O. S. 2, Fussnote 7.

4) Ueber den Dampfdruck des flüssigen Kohlenoxydnickels bei verschiedenen Temperaturen siehe Zeitschr. f. physikal. Chemie. **40**. 3.

Leider habe ich damals versäumt, die einzelnen Symptome von einem Arzt wissenschaftlich feststellen zu lassen, und ich habe gegenwärtig wenig Neigung, das Experiment zu wiederholen, da es mir scheint, dass die acute Giftwirkung gewisse Erscheinungen zurücklässt, die sich noch längere Zeit in Störungen verschiedener Körperfunctionen bemerkbar machen.

Bezüglich der chemischen Seite der Giftwirkung (über die physiologische Seite steht mir natürlich kein Urtheil zu) kommen folgende 3 Fälle in Betracht:

1. Das Nickelkohlenoxyd tritt als Ganzes in Reaction.
2. Das Nickelkohlenoxyd zerfällt in Nickel und Kohlenoxyd, welche Bestandtheile ihrerseits auf den Organismus einwirken.
3. Das Nickelkohlenoxyd wird oxydirt, wobei sich Nickelhydroxyd und Kohlensäure bilden [1]).

Jedenfalls sind die beobachteten Vergiftungserscheinungen auf ein Zusammenwirken aller 3 Vorgänge zurückzuführen.

---

1) Ich habe eine Probe Nickelcarbonyl in Benzollösung in verstöpselter Flasche aufbewahrt und dabei beobachtet, wie allmählich ein hellgrüner Niederschlag entstand, der schliesslich das Ganze zu einer Gallerte erstarren liess. Vergl. hierzu auch Lenher und Loos, Amer. Chem. Journ. **22**. 114.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Untersuchungen über den Tetanus.

Von

Hans Meyer und Fred. Ransom.

Der Zweck der folgenden Abhandlung ist eine ausführliche und ergänzende Darstellung und Besprechung von Versuchen, über deren Ergebnisse zum Theil schon früher, aber nur auszugsweise und in abgekürzter Form ist berichtet worden[1]). Es handelte sich zunächst um die Erforschung des sogenannten localen Tetanus, für dessen Zustandekommen eine experimentell begründete Erklärung es nicht gab. Unsere Beobachtungen führten weiter zu einer zureichenden Erklärung der Incubationszeit; zu der Entdeckung einer, unter besonderen Umständen auftretenden, rein sensorischen Form des Tetanus, die wir als Tetanus dolorosus bezeichnet haben; dadurch weiter zu einer Theorie der Tetanusvergiftung, sowie endlich zu einer Aufklärung über den Wirkungsbereich der Serumtherapie bei der Tetanusvergiftung.

I. Der locale Starrkrampf.

Dem Verständniss vom Wesen und Angriffspunkt der Tetanusvergiftung hat die Erklärung des „localen Tetanus" von Anbeginn die grösste Schwierigkeit bereitet. Eine Besprechung der zahlreichen Arbeiten über diese Frage wird hier nicht beabsichtigt. Wir verweisen vielmehr auf die zusammenfassenden Darstellungen nebst ausführlichen Literaturnachweisen von Gumprecht[2]) und von Courmont und Doyon[3]); als welche durch ihre eigenen ausgezeichneten

1) Hans Meyer, Tetanusstudien. Festschrift f. Jaffe. 1901. — Derselbe, Ueber motorischen und dolorosen Tetanus. Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Bef. d. Naturw. Marburg 1902.

2) Pflüger's Archiv. Bd. LIX. 1895. S. 105.

3) Le Tétanos. Paris, Baillière et Fils, 1899.

Forschungen uns mit einer Reihe wichtigster Thatsachen der Tetanus vergiftung bekannt gemacht haben.

In Bezug auf die erste und wichtigste Vorfrage, wo das Tetanusgift den Angriffspunkt seiner verderblichen Wirkung hat, ob im Centralnervensystem oder in der Peripherie oder in beiden, soll hier nur hervorgehoben werden, dass es das unbestreitbare Verdienst von Gumprecht ist, mit einer an Evidenz grenzenden Wahrscheinlichkeit gezeigt zu haben, dass allein das Centralnervensystem, insbesondere das Rückenmark von dem Gift krankhaft verändert wird, und dass alle functionellen Erscheinungen der Vergiftung, sowohl die gesteigerte Reflexerregbarkeit wie die tonische Starre der Muskeln von dieser Rückenmarksvergiftung bedingt sind. Dass der Muskel als solcher von dem Tetanusgift nicht functionell beeinflusst werde, wird von keinem Einsichtigen mehr bestritten: „Un seul fait est définitivement acquis et au-dessus de toute discussion: le poison tétanique n'a aucune action directe sur le muscle; il n'est pas un poison musculaire, il s'adresse exclusivement au système nerveux.“ So schreiben Courmont und Doyon. Dieselben Forscher aber sind nicht geneigt, die ausschliesslich centrale Wirkung des Tetanusgiftes anzuerkennen, halten es vielmehr für das Wahrscheinlichste, dass das Neuron, und zwar nicht das motorische, sondern das sensible in seiner ganzen Ausdehnung, von den Endapparaten der Peripherie bis zu den intramedullären Fortsätzen, durch das Gift in einen Zustand von Uebererregbarkeit versetzt werde[1]; das Gift soll — wie es auch Goldscheider schon 1894[2] ausgesprochen hat — direct nur die sensiblen peripheren Endapparate chemisch angreifen, die hier entstandene Uebererregbarkeit sich aber dem ganzen Neuron mittheilen. Auf das Unstatthafte dieser Anschauung ist bereits früher hingewiesen worden[3]: abgesehen von den dynamischen Wirkungen des elektrischen Stromes kennen wir kein Mittel, das von einem Punkte aus die Erregbarkeit des ganzen Neurons zu ändern vermag; im Gegentheil beobachten wir bei chemischen Einwirkungen (Curare, Cocain u. s. w.), ganz distincte, örtlich scharf begrenzte Erregbarkeitsänderungen einzelner Theile und Strecken des Neurons[4], so wie auch eine Muskelzelle in ihrer Eigenschaft positiv oder negativ an einem Punkte geändert werden kann,

1) Le Tétanos. p. 61.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVI. 1894.
3) Jaffes Festschrift. S. 308.
4) Vgl. auch Verworn, Arch. f. Physiol. Suppl. 1900. 119.

ohne Ausbreitung der Zustandsänderung auf die ganze Zelle. Für die Tetanusvergiftung allein eine dynamische Ausbreitung peripher hervorgerufener Zustandsänderungen im Nerven annehmen, hiesse aller sonstigen Erfahrung widersprechen. — Warum diese Hypothese hat aufgestellt werden können, erklärt sich aber aus dem Umstande, dass ohne sie nur eine andere, den Autoren aber nur noch weniger wahrscheinliche zur Erklärung des localen Tetanus übrig bleibt, nämlich die Annahme des materiellen Gifttransportes auf dem Wege der Nerven zu ihren Centren. Schon Bruschettini [1]) hatte nach subcutaner Impfung das Gift im Nervensystem nachweisen können; andere von Blut sorgfältig befreite Organe, wie auch namentlich die der Injectionsstelle benachbarten Muskeln fand er frei von Gift; und so folgert er, dass das Tetanusgift ausser im Blute auch im centralen und peripheren Nervensystem auf- und absteigend von der Impfstelle sich verbreite. Die Bedeutung seines Befundes für eine mögliche Erklärung des localen Tetanus scheint ihm ganz entgangen zu sein. Courmont und Doyon haben dann diese Vorstellung und zwar mit Beziehung auf die sensiblen Nerven, in der That in Erwägung gezogen [2]), aber nicht weiter verfolgt. Brunner [3]) nahm auf Grund seiner Experimente über Kopftetanus ein Wandern des Giftes centralwärts im N. facialis an, liess die Hypothese aber als zu wenig plausibel wieder fallen; erst Gumprecht folgert bestimmt per exclusionem den Transport des Giftes in den Nervenlymphbahnen, und endlich hat Marie (1897) wiederum dieselbe Hypothese ausgesprochen, aber ebenfalls ohne positive Begründung. Wir glauben nun den centripetalen Transport des Tetanusgiftes im motorischen Nerv, und zwar als einzigem Zugang zum Centralnervensystem, bewiesen zu haben:

1. Nach subcutaner Impfung mit Tetanusgift lässt sich das Gift im Nerven nachweisen.

Es ist uns gelungen, bei Meerschweinchen nach Injection des Giftes unter die Haut eines Hinterbeines in allen 4 untersuchten Fällen das Tetanustoxin ausser im Blut in dem der Impfseite entsprechenden, in einem Falle ausserdem auch in dem andern N. ischiadicus nachzuweisen. In Hirn und Rückenmark fanden wir keine sicher nachweisbaren Giftspuren. Die übrigen Gewebe haben wir nicht unter-

1) Riforma medica. 1892.

2) Arch. de physiol. 1893. p. 72.

Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 5.

sucht mit Rücksicht auf die bereits vorliegenden negativen Resultate der sorgfältigen Versuche Bruschettini's.

Zu allen unseren Experimenten haben wir uns eines Trockengiftes bedient, von dem 1 g den Werth von ca. 50 Million + ms hatte, d. h. von 1,25 Antitoxineinheiten (A.-E.) neutralisirt wurde; es wurde je nach Bedarf in 5—10 Theilen Wasser oder 10 proc. Na Cl-Lösung suspendirt, und die über dem geringen ungelöst gegebliebenen Bodensatz stehende klare Flüssigkeit zu den Injectionen verwendet.

Versuch I.

12. Juli 1900. 4 Meerschweinchen a, b, c, d erhalten 10 + ms. pro Gramm Körpergewicht Tetanustoxin unter die Haut des rechten Hinterbeines. Nach dem Tode werden mit ihrem Blutserum (0,5), emulgirten Gehirn (0,25), Rückenmark (0,25), Nerven (0,05—0,1) Mäuse geimpft.

Es bedeuten: 0 keine Symptome
— leichter localer Tetanus
= schwerer localer Tetanus
≡ verbreiteter Tetanus
+ Tod an Tetanus.

Mäuse geimpft mit	a) getödtet n. 24 St.	b) + n. 34 St.	c) getödtet n. 20 St.	d) + n. 41 St.
Blut	—	=	=	=
Gehirn	0	0	0	0
Rückenm.	0	0	0	0
r. Ischiadic.	+ n. 36 St.	=	=	=
l. Ischiadic.	+ n. 28 St.	0	0	0
Nn. brachiales			0	0

Unsere hier mitgetheilten Versuchsergebnisse sind vor kurzem durch eine Experimentaluntersuchung der Herren Marie und Morax[1]) aus dem Laboratorium von Roux in vollem Umfange bestätigt und nach mehreren Seiten erweitert worden. Ihre wesentlichen Resultate sind die folgenden:

a) Die Autoren fanden nach Injection der 10fach tödtlichen Dosis Gift in die Beinmusculatur des Meerschweinchens Tetanusgift im Blut und in dem entsprechenden N. ischiadicus; gelegentlich aber, wenn der allgemeine Tetanus war abgewartet worden, ebenfalls, obschon weniger, im anderen N. ischiadicus. Muskelbündel aus der Nachbarschaft der Injectionsstelle sowie Fettgewebe enthielten kein Gift.

1) Ann. Inst. Pasteur. 1902.

b) Die Giftaufnahme in den Nerv ist an die Integrität des Axencylinders gebunden: noch zwei Tage nach der hohen Durchschneidung des N. ischiadicus kann dieser das Gift wie ein normaler Nerv aufnehmen, nur braucht er dazu längere Zeit; ein normaler Nerv enthält Gift bereits 1 1/2 Stunden nach intramusculärer Vergiftung, ein durchtrennter erst etwa nach 24 Stunden. Ist nach ca. 6 Tagen und später bereits Degeneration des Axencylinders eingetreten, so saugt der Nerv kein Gift auf. Daraus folgt, dass nicht die Nervenscheide oder die Lymphgefässe an der Giftabsorption wesentlich betheiligt sind.

c) Wird vor der intramusculären Impfung der Nervenstamm durchschnitten, so findet sich in dem proximalen Stück des Nerven kein Gift, wohl aber in dem mit dem Muskelendapparat verbundenen distalen; das Gift gelangt also in den Nerven nicht durch seine Capillaren, sondern allein durch seine intramusculären Endigungen. Auch wenn alle Verletzungen der Nerven vermieden werden, wie bei Impfung in den Glaskörper oder in den Hoden, findet sich das Gift in den Nn. ischiadici und brachiales. Je concentrirter die Giftlösung an einer Körperstelle ist, um so mehr wird von den hier zunächst gelegenen Nervendigungen aufgenommen: localer Tetanus.

d) Wird ein bereits Gift enthaltender Nerv durchtrennt und in seiner Lage belassen, so schwindet schon nach einigen Stunden das Gift aus dem proximalen, vor weiterem Giftnachschub geschützten Ende. — Wird die Lendenschwellung mit Gift geimpft, so findet sich Gift im Lumbal- und Dorsalmark, nicht aber in den peripheren Nerven. Aus beiden Versuchen folgern die Verfasser, dass das Gift nur centripetal wandert.

Besonders bemerkenswerth scheint uns der hier gebrachte Nachweis, dass das Gift von dem central durchtrennten aber noch lebenden Nerv aufgesogen wird, jedoch nicht von dem der Degeneration verfallenen; dass mithin der Axencylinder, nicht die Lymphbahnen, für den Gifttransport in Betracht kommen. Wir sind zu dem gleichen Schluss auf ganz anderen Wegen gekommen, worüber weiter unten berichtet werden soll. Dass der Gifttransport, d. h. also die Protoplasmaströmung im Axencylinder nach proximaler Nervendurchtrennung erheblich langsamer als in der Norm stattfindet, ist begreiflich; nach unseren Erfahrungen gilt das aber auch für die distale Durchtrennung nach Injection des Giftes in das proximale Nervenende.

2. Die gefährdeten Rückenmarkscentren können durch Sperrung der zuführenden Nerven mit Antitoxin vor dem Tetanusgift geschützt werden.

a) Bei localer Vergiftung.

Versuch 2.

26. Juli 1900. Kaninchen, 2450 g, erhält 9 h. Vorm. 0,002 Antitoxinlösung = ca. 30 — Ms. pro Gramm in den rechten N. ischiadicus und gleich darauf rechts und links längs der Tibia subcutan je 100 + ms. pro Gramm Tetanustoxin.

27. Juli. 0.

28. Juli. Linkes Hinterbein steif, rechtes frei.

29. Juli. Tibiotarsalgelenk links ganz starr, rechts frei. Der rechte Hinterfuss, wie auch die Vorderfüsse etwas lahm.

30. Juli. Derselbe Zustand, nur noch ausgeprägter. Rechter Fuss ganz frei beweglich.

31. Juli. Todt gefunden.

Versuch 3.

31. Juli 1900. Hund, 7700 g, erhält 10 h. Vorm. 48 — Ms. pro Gramm in den rechten N. ischiadicus, gleich darauf am linken und rechten Metatarsus subcutan je 40 + ms. pro Gramm.

1. August. 0.

2. und 3. August. 0.

4. August. Linkes Hinterbein ungeschickt.

5. August. Linkes Hinterbein steif, rechtes frei.

7. August. Linkes Hinterbein vollständig starr, das rechte ganz frei.

13. August. Linkes Hinterbein weniger steif.

18. August. Der Hund kann wieder ziemlich gut gehen, das linke Tibiotarsalgelenk noch steif; rechtes Bein nach wie vor ganz frei. — Später völlige Heilung.

Der überraschende Erfolg dieser beiden ersten Versuche erforderte die sorgfältigste Prüfung. Der einzige Einwand, den wir gegen die Eindeutigkeit des Resultates zu finden vermochten, bestand in der Möglichkeit, dass trotz aller Vorsicht bei der Injection des Antitoxins in den Nerven eine Spur davon könnte zurückgeflossen sein und ausserhalb des Nerven das subcutan beigebrachte Gift neutralisirt haben. Bei den angewandten Mengen von Gift und Gegengift war dieser Einwand freilich von vornherein nicht haltbar; denn im ersten Fall war im Ganzen 7 mal, im zweiten beinahe zweimal soviel Gift als Gegengift injicirt worden, bei welchem Verhältniss nach subcutaner oder intravenöser Application von Antitoxin niemals eine Schutzwirkung eintritt. Um indess auch nur den Schein eines Einwandes zu beseitigen, führten wir den folgenden Versuch aus.

Versuch 4.

22. Februar 1901. Hund von 21,5 Kilo erhält ca. 100 — Ms. pro Gramm in den linken N. ischiadicus; der Nadelstich in der Nervenscheide wird mit Collodium verklebt und der Nerv etwa 2 cm ober- und unterhalb davon in Paraffin eingeschmolzen und mit Goldschlägerhaut umwickelt. Gleich darauf am rechten Vorderbein und linken Hinterbein subcutan je 50 + ms. pro Gramm.

23. und 24. Februar. 0.

25. Februar. Rechter Vorderfuss tetanisch, linkes Hinterbein frei.

26. 27. und 28. Februar. Ebenso.

1. März. Das linke Hinterbein zeigt im Tibiotarsalgelenk eine geringe Steifigkeit.

5. März. Rechtes Vorderbein nach wie vor ganz starr. Linkes Hinterbein jetzt auch deutlich, wenn auch nicht maximal tetanisch.

Da das Antitoxin von den Nerven nicht festgehalten wird, so erklärt sich die Thatsache, dass auch in dem geschützten Bein nach etwa 10 Tagen noch ein mässiger Tetanus eintrat, damit, dass von der Peripherie her ein langsamer Nachschub von Giftresten stattfand, die schliesslich den Nervenweg wieder frei fanden.

b) Bei allgemeiner Vergiftung.

Wegen des zuletzt erwähnten Umstandes gelingt der Schutzversuch nach intravenöser Tetanusvergiftung schwerer; das überall gleichmässig vertheilte und stark verdünnte Gift braucht viel längere Zeit, um sich in den Nerven aufzusammeln, und man findet deshalb nur nach manchen erfolglosen Versuchen bei verschiedenen Thieren den für die Schutzimpfung der Nerven geeigneten Zeitpunkt. Ist dies aber einmal gelungen, so ist der Erfolg der gleiche, wie bei localer Vergiftung und für die Entscheidung des vorliegenden Problems fast noch schlagender.

Versuch 5.

19. Juni 1901. Katze von 1700 g erhält 10 h. 30 m. Vorm. in die Vena jugularis Tetanustoxinlösung 1470 + ms. pro Gramm[1]. Nachm. 4 h. — 4 h. 30 m. werden in Aethernarkose die Nervi femorales und ischiadici freigelegt und Antitoxin, im Ganzen ca. 5000 — Ms. pro Gramm in die Nerven injicirt.

20. Juni. 11 h. Katze munter, keine Lähmung, kein Tetanus.

8 h. Abends. Das linke Carpo-Metacarpal-Gelenk ist steif. Sonst 0.

21. Juni. Vorm.: Das linke Vorderbein ist tetanisch, das rechte beginnt es zu werden. Die Hinterbeine frei.

Mittags: Halsmuskeln, namentlich rechts, tetanisch. Das rechte Vorderbein wie das linke fast ganz steif. Die beiden Hinterbeine ganz frei, sodass die Katze sich mit ihnen vorwärts schieben kann.

Abends 6 h. Kopf nach rechts fixirt. Rücken- und Bauch-

1) Etwa die 6 fach tötdliche Dosis.

muskeln steif. Beide Vorderbeine nach vorne starr ausgestreckt. Hinterbeine frei. Allgemeine Reflexerregbarkeit nicht wesentlich gesteigert.

Mitternacht: Katze athmet sehr schnell; Hinterbeine frei, die Katze zieht sie an und setzt sich darauf. Vorne ganz steif.

22. Juni. Morgens 8 h.: Todt gefunden, noch warm. Kopf stark zurückgezogen, Vorderbein steif nach vorne gestreckt, Hinterbeine in halber Flexion. Musculatur des Halses, Rückens, der Vorderbeine fühlt sich hart und steif an, die der Hinterbeine weicher. Maximale Todtenstarre im ganzen Vorderthier, im Hinterthier durch geringe Gewalt zu überwinden.

Es ist in diesem Versuch gelungen, nach intravenöser tödtlicher Vergiftung durch die Antitoxinsperrung der beiden Hauptnerven der Hinterbeine das ihnen entsprechende Muskelgebiet von der Vergiftung frei zu halten. Wir schliessen mithin, dass das Tetanusgift zu dem Centralnervensystem nicht direct durch Blut- und Lymphbahnen, sondern nur allein auf dem Wege der Nerven hinkommt; gelingt es, diese rechtzeitig für das Gift zu sperren, so bleiben die ihnen entsprechenden Rückenmarksganglien frei, jedenfalls so lange, bis sie etwa von anderen, nicht geschützten Theilen des Rückenmarkes her durch Giftübertragung inficirt werden. Denn auch in den Rückenmarksfasern wandert das überschüssige von Ganglien nicht fixirte Gift weiter, wie aus dem nächsten Versuche mit Sicherheit hervorgeht.

Sollte gegen unsere Schlussfolge noch eingewendet werden, das Antitoxin sei gar nicht in den Nerven dem Gift begegnet, sondern durch die Lymphbahnen der Nerven in den Subarachnoidalraum und zu den Rückenmarkscentren gelangt und habe das vom Blut her ebenfalls dahin gekommene Toxin hier neutralisirt, so wäre dies unvereinbar damit, dass die nicht örtlich geschützten Theile tetanisch wurden, und dass auch die gegebenen Antitoxinmengen für allgemeine Entgiftung in den Gewebeflüssigkeiten nicht entfernt ausgereicht hätten.

3. Das Aufwärtssteigen des Giftes im Rückenmark wird durch Durchschneidung des Rückenmarks gehemmt.

Injicirt man einer Katze eine sicher tödtliche Dosis Tetanusgift in den Nervus ischiadicus, so tritt erst localer Tetanus der Hinterbeine ein, dann folgt nach längerer Zeit aufsteigend der allgemeine Tetanus der Rumpf-, Vorderbein- und Nackenmusculatur und führt den Tod herbei. Wir haben versucht, diesen Gang der Vergiftung durch mechanische Trennung der Rückenmarkshälften zu unterbrechen nnd zwar mit dem erwarteten Erfolge.

Bei der Nerveninjection lässt es sich oft nicht vermeiden, dass ein Theil des Giftes in das lockere Epineurium und von da auf Umwegen in's Blut gelangt; deshalb haben wir das etwa im Blut circulirende, erfahrungsmässig 1—2 Tage und länger darin verweilende Gift durch eine massive Antitoxingabe 24 Stunden nach der Nervenvergiftung für alle Fälle unschädlich gemacht.

Versuch 6.

Von zwei jungen, annähernd gleich schweren Katzen a und b wird der einen (b) am 3. Februar 4 h. Nachm. in tiefer Aethernarkose das Rückenmark zwischen dem 2. und 3. Lendenwirbel durchtrennt, in den Spalt etwas Paraffin gedrückt, die Wunde geschlossen. Das Thier ist gleich nach dem Erwachen munter, nimmt Milch, leckt sich, sucht zu spielen.

4. Februar. Katze munter und lebhaft. Hinterkörper ganz gelähmt. Blase und Mastdarm werden täglich 2mal durch leichten Druck entleert.

5. Februar. Katze a, normal. Gewicht 1650 g.	Katze b, Rückenmark durchtrennt. Gewicht 1590 g.
11 h. 15 m. In jeden N. ischiadicus Tetanusgift injicirt, zusammen ca. 600 + ms. pro Gramm.	11¾ h. In jeden N. ischiadicus Tetanusgift injicirt, zusammen ca. 600 + ms. pro Gramm.
6. Februar. 9 h. 0. 10 h. — rechts hinten. 12 h. = rechts, — links.	6. Februar. 11 h. Hinten beiderseits =. 12 h. Hinten rechts und links völlig steif =; sonst frei.
12½ h. Erhält 0,8 ccm 4½fach normales Antitoxin = circa 90000 — Ms. pro Gramm subcutan.	12½ h. Erhält 0,7 ccm Antitoxinlösung = ca. 80000 — Ms. p. Gramm subcutan.
3 h. Nachmittags. Hinten links und rechts =, sonst frei.	3 h. Hinten rechts und links =, sonst frei.
7. Februar. Ebenso.	7. Februar. Die hinteren Extremitäten fast anhaltend in tetanischen Zuckungen (ca. 4 in 1 Sec.), so dass das ganze Thier davon erschüttert wird. — Vorne alles frei.
8. Februar. 9 h. Vorm. Dauernd tetanische Stösse im Hinterkörper. 4 h. Nachmittags. Vorderbeine tetanisch, steif abgestreckt, aber noch willkürlich etwas beweglich. Kopf in den Nacken gezogen.	8. Februar. Vorderkörper und Extremitäten völlig frei, ohne eine Spur von Reflexsteigerung. Das Kätzchen schnurrt beim Streicheln, liegt behaglich im Korb; nur die Hinterbeine gestreckt und in dauernden Zuckungen.
9. Februar. Vorderbeine starr abgestreckt, nur in den Fussgelenken etwas beweglich. Kein Trismus. Vorder- und Hinterextremität in fort-	9. Februar. Wie gestern. Katze macht, abgesehen vom Hinterkörper, einen völlig normalen Eindruck. Der Zustand bleibt so unverändert.

während den tetanischen Stössen erschüttert.

Nachts 12 h. Sämmtliche Extremitäten starr, generalisirter Tetanus.

10. Februar. 6 h. Morgens todt in Strecklage gefunden.

18. Febr. Höchst lebendig, läuft, auf den Boden gesetzt, schnell vorwärts, das gelähmte und starre Hintertheil nachschleppend. Die Hinterbeine nach wie vor von fast ununterbrochenen tetanischen Stössen durchzuckt, auch wann das Thier schläft. Schwanz nicht steif. Abgemagert.

24. Februar. Zustand genau der gleiche. Gewicht nur noch 1 Kilo.

26. Februar. Morgens todt gefunden. Bei der Section nichts Abnormes zu finden, keine Cystitis, nirgends Eiterung, nur an der linken Glutäalgegend eine Decubitusstelle, die schon einige Tage bestanden hatte und mit Umschlägen von Kampherwein war behandelt worden. Rückenwunde per primam geheilt. Glatter Schnitt im Mark zwischen 2. und 3. Lendenwirbel, die ventrale Dura erhalten; im Schnitt der Paraffinpfropf glatt eingebettet. Starke Abmagerung. — Todesursache Erschöpfung. (?)

In diesem Versuch ist ausser dem unserer Erwartung genau entsprechenden Resultat noch recht bemerkenswerth die lange Dauer des Reflextetanus in den Hinterbeinen der operirten Katze b. Die reflectorischen Streckzuckungen, die sich auf die permanente tonische Streckcontractur aufsetzten, hielten ununterbrochen drei Wochen — bis zum Erschöpfungstode des Thieres — an, Tag und Nacht, im Wachen und im Schlafen. Vom Frosch ist es bekannt, dass er wochen- und monatelang im Tetanus liegen kann; unser Versuch zeigt, dass dies auch für den Warmblüter gilt, wenn nur die lebenswichtigen Centren der Athmung und des Kreislaufes ungeschädigt bleiben.

Im Zusammenhang und in Uebereinstimmung mit der Thatsache, dass das Tetanusgift nur auf dem Umweg durch die Nerven zum Rückenmark gelangt, stehen auch die im Vergleich zu der gewöhnlichen Vergiftungsart in der Regel schwereren und acuteren

4. Folgen der Giftinjection in die Nerven.

Von dem hier benutzten Gift ist die tödtliche Minimaldosis bei subcutaner Application unseren Beobachtungen nach zu setzen

für Hunde p. Gramm Körpergew. nicht unter 20—25 + ms.
(wahrscheinlich höher)
» Katzen » » » unter 200 + ms.
(wahrsch. viel höher)
» Kaninchen » » » unter 200 + ms.

Der Tod trat nach diesen Gaben, wenn überhaupt, erst spät, bei Hunden und Kaninchen nicht vor 7, bei einer Katze nach 16 Tagen ein; bei Katzen riefen Gaben von 90 + ms. pro Gramm subcutan überhaupt keine Erscheinungen hervor. Zur tödtlichen Vergiftung durch Injection in einen N. ischiadicus genügten aber beispielsweise bei einem Hunde pro Gramm 4 + ms.: Tetanus in einem Bein nach 3 Tagen, im andern nach 6 Tagen, Tod nach 9 Tagen; bei einem Kaninchen 90 + ms: localer Tetanus nach 24 Stunden, Tod nach 4 Tagen an allgemeinem Tetanus; bei einem anderen 200+ms.: Tod an allgemeinem Tetanus schon nach 20 Stunden. Bei Katzen trat nach 70—100 + ms. pro Gramm nach 30—40 Stunden schwerer localer Tetanus ein. Um den gleichen Erfolg ebenso schnell durch subcutane Vergiftung zu erzielen, bedarf es einer etwa 10fach höheren Giftdosis, desgleichen bei intravenöser Vergiftung; die minimal tödtliche Dosis vom Nerven aus haben wir nicht festgestellt. Auch bei Meerschweinchen fanden wir ähnliche, wenn auch nicht so grosse Differenzen der Incubationszeit. Uebrigens hängt der Erfolg von mancherlei Umständen ab: injicirt man in einen sehr dünnen Nerv, etwa den N. peroneus des Kaninchens, so erfolgt leicht ein Extravasat, die Masse bleibt in der Nervenscheide stecken, es kommt zu Leukocytenansammlung, und man erhält keine stärkere, sondern eine viel schwächere Wirkung. Auch andere, einstweilen nicht aufgeklärte Momente scheinen noch mitzusprechen: So erhielten wir bei einer Impfung des N. facialis mit sonst tödtlicher Giftdosis beim Hunde nur eine ganz schwache Wirkung; was um so auffälliger erscheint, als beim Menschen die Tetanusinfection im Gesicht besonders schwer zu verlaufen pflegt. Der Versuch sei deshalb hier mitgetheilt.

Versuch 7.

11. Juli. Hund von 13 Kilo. Aethernarkose. Der linke N. facialis beim Austritt aus dem Schädel freigelegt und in zwei seiner Stränge 34 + ms. pro Gramm Gift injicirt.

12. Juli. Schwellung am linken Ohr.

13. Juli. Incidirt, etwas Eiter entleert. Kein Tetanus.
14. Juli. Wunde heilt gut. 0.
15. Juli. Nase nach links unten verzogen; linke Oberlippe zeigt eine deutliche Reflexsteigerung. Sonst 0.
18. Juli. Gesicht noch etwas schiefer geworden. Linke Augenlidspalte kleiner als die rechte.
20. Juli. Gesicht sehr schief, linkes Auge fast geschlossen.
22. Juli. Erscheinungen nehmen ab.
24. Juli. Fast vollständig normal.

II. Die Incubationszeit.

Es ist soeben gezeigt worden, dass durch die Giftinjection in den N. ischiadicus die Incubationszeit in den meisten Fällen nicht unwesentlich abgekürzt werden konnte; durch intravenöse oder auch subarachnoidale Vergiftung lässt sich dies bekanntlich nicht erzielen. Es durfte nun nach dem bisherigen erwartet werden, dass wenn die ganze Nervenbahn ausserhalb und womöglich innerhalb des Rückenmarks durch directe Impfung der Rückenmarkssubstanz übersprungen würde, die Dauer bis zum Eintritt der typischen Vergiftungssymptome noch erheblich geringer ausfallen werde. Wir haben deshalb eine Reihe von Versuchen mit Giftinjection in das Lumbalmark vorgenommen.

Zum Zwecke der intramedullaren Injection wird in tiefer Aethernarkose zwischen dem 3. und 5. Lendenwirbel die Dura freigelegt, und eine feine, passend gebogene Spritzennadel seitlich in der Längsrichtung etwa 6—10 mm lang in die Rückenmarkssubstanz langsam eingestochen; durch Drehen an der Schraubenführung des Spritzenstempels werden dann 0,02—0,1 ccm je nach der Grösse des Thieres eingetrieben. War die injicirte Flüssigkeit indifferent wie physiologische Kochsalzlösung, Antitoxinserum oder ein ungiftiges Gemisch von Toxin und Antitoxin, so treten gar keine Krankheitserscheinungen ein. Injicirt man aber Tetanusgift, so zeigt sich auffallend rasch ein Bild schwerer Vergiftung. Wir geben hier zunächst einige einschlägigen Versuchsprotokolle:

Versuch 8.

26. Februar. Katze von ca. $2^1/_2$ Kilo. 11 h. 45 m. Aethernarkose. Die Dura zwischen 4. und 6. Lendenwirbel freigelegt, in das Rückenmark rechts von der Medianlinie ca. 200 + ms. pro Gramm Tetanusgift in caudaler und desgleichen in entgegengesetzter Richtung injicirt.

1 h. Katze noch nicht völlig aus der Narkose erwacht.

3 h. Die Katze sitzt aufrecht, das rechte Hinterbein ist aber nach vorn ausgestreckt. Berührung des Beines ruft eine Streckbewegung hervor; sonstige Reflexe normal.

4 h. Das rechte Hinterbein in charakteristischer Weise tetanisch; alle übrigen Muskeln frei. Beide Hinterbeine, besonders das rechte, scheinen schmerzhaft zu sein, denn das Thier fährt öfters mit dem Maul nach ihnen.

6 h. Rechtes Hinterbein steif. Die Schmerzempfindungen scheinen stärker geworden zu sein.

27. Februar. 8 h. 30 m. Das Thier liegt auf der Seite, athmet schwer. Rechtes Hinterbein wie vorher steif, das linke nur andeutungsweise.

10 h. Tod des Thieres. — Die tetanische Starre begann etwa 3 Stunden nach der Giftinjection.

Versuch 9.

12. Juli. Katze 1000 g. Aethernarkose, Wirbelsäule zwischen 4. und 5. Lumbalwirbel geöffnet.

10 h. 55 m. Vormittags. Tetanusgift = 300 + ms. pro Gramm in 0,06 ccm in die Substanz des Rückenmarks injicirt.

12 h. Noch nicht völlig aus dem Aetherrausch. Keine Lähmung. Das rechte Hinterbein zittert fortwährend.

1 h. Nachmittags. Die Katze läuft gut umher, aber das rechte Hinterbein wird etwas ungeschickt bewegt, als wenn es ab und zu schmerze. Eine begrenzte Stelle der Haut auf den rechten Glutei in der Nähe der Schwanzwurzel ist überempfindlich, und leichte Berührung derselben ruft einen Schmerzschrei hervor.

2 h. Die Katze dreht sich im Kreise herum und beisst heftig nach dem Schwanz oder der linken Hinterpfote. Nach einer Weile beruhigt sich das Thier wieder, aber bei der leisesten Berührung der rechten Hinterpfote oder besonders des Schwanzes springt es auf, beisst nach dem Glied oder dem Stock und schreit. Der Schwanz, namentlich an der Wurzel, wird fortwährend in kleinen Zuckungen hin- und herbewegt. Die Pupillen sind erweitert und wenig lichtempfindlich.

3 h. Der Schwanz ist deutlich tetanisch. Die leiseste Berührung des Schwanzes ruft heftige Schmerzäusserungen hervor. Die Hinterbeine werden etwas ungeschickt bewegt.

4 h. Die Schmerzanfälle sind sehr heftig, dabei wimmert die Katze und wirft sich herum. Die Gegend der Schwanzwurzel ist äusserst empfindlich. Bei plötzlichem Geräusch oder Erschütterung gerathen Schwanz und Hinterbeine in Zittern.

5 h. Aethernarkose. Wunde aufgemacht und 0,04 ccm Nirvanin 5 Proc. eingespritzt in die Marksubstanz.

5 h. 30 m. Die Katze ist ruhig. Schmerzanfälle sowie die Zuckungen im Schwanz haben aufgehört. Immerhin ist der vorherige Zustand nicht völlig beseitigt. Zeitweise fährt die Katze nach dem Schwanze oder dem rechten Hinterbein, als wenn sie plötzlich dort Schmerz empfinde.

6 h. 10 m. Berühren der Hinterbeine ruft heftigen Strecktetanus hervor. Vorderbeine und Kopf frei. Grosse Hyperästhesie der Hinterbeine und des Schwanzes.

7 h. Die Vorderbeine werden jetzt auch von Strecktetanus befallen.

8 h. Kopf zurückgezogen im Krampfanfall.

9 h. Liegt auf der Seite unruhig, wie es scheint vor Schmerz. In

kurzen Zwischenräumen Anfälle von Strecktetanus. Respiration schnell. Mit Ausnahme der Schwanzwurzel keine Starre.

10 h. todt gefunden.

Die tetanische Starre der Schwanzwurzel begann 4 Stunden nach der Vergiftung, die anderen sensorischen Symptome schon nach etwa 2 Stunden.

Versuch 10.

8. Januar. Katze $2^1/_2$ Kilo. Aethernarkose.

11 h. In die rechte Seite des Rückenmarkes zwischen 4. und 5. Lendenwirbel kopf- und schwanzwärts je 0,04 Giftlösung, zusammen = 160 + ms. pro Gramm injicirt.

3 h. Die Katze hinkt mit dem rechten Hinterbein, als spürte sie beim Aufsetzen des Fusses Schmerz. Dann und wann beisst sie wie von plötzlichem Schmerz befallen nach der rechten Hinterpfote. Unruhig.

4 h. Die rechte Hinterpfote nach hinten gestreckt: beginnende Starre.

6 h. Tetanus der rechten Hinterpfote manifest. — An der rechten Seite über den Glutei und an der Schwanzwurzel ruft leichte Berührung eine heftige Reaction des Thieres hervor.

8 h. Stat. idem.

9. Januar. Morgens todt gefunden. — Beginn der tetanischen Starre 5—6 Stunden nach der Vergiftung.

Versuch 11.

8. November. Kaninchen $1^1/_2$ Kilo. Aethernarkose.

10 h. 45 m. Vormittags 0,03 ccm Tetanusgiftlösung = ca. 100 + ms. pro Gramm in das Lumbalmark injicirt.

Bis 3 h. Nachmittags war nichts Auffallendes bemerkt worden. Jetzt dreht sich das Thier bei Berührung der Haut in der Gegend des rechten Hüftgelenks um und beisst nach der berührten Stelle; setzt sich dann wieder an sein Futter und frisst. Im Laufe des Nachmittags wird diese Hyperästhesie der rechten Hüftgegend viel deutlicher. Zuweilen bekommt das Thier ohne äussere Auslösung einen Anfall, indem es sich hastig nach der betreffenden Stelle wendet und hinbeisst, als sei es etwa gestochen worden. Diese Bewegung ist oft so heftig, dass sich das Thier dabei überschlägt.

10 h. Abends. Ebenso. Keine Starre.

9. November. Morgens todt gefunden. Das rechte Hinterbein in starker Extension, die anderen Glieder nicht; wonach mit Sicherheit anzunehmen, dass in der Nacht das rechte Hinterbein tetanisch starr geworden ist.

Von den beobachteten Erscheinungen soll zunächst nur die in den drei zuerst angeführten Versuchen nach ganz ungewöhnlich kurzer Zeit eingetretene tonische Muskelcontraction und Reflexsteigerung hervorgehoben werden. In Versuch 8 trat beides am rechten Hinterfuss bereits 3—4 Stunden nach der Giftinjection ein, in Versuch 9 der tonische Tetanus der Schwanzmuskeln nach 4, der Reflextetanus nach 5 Stunden, der ausgebildete Dauertetanus beider Hinterbeine nach $7^1/_2$ Stunden. Die anderen Symptome, auf die wir erst weiter unten zurückkommen wollen, liessen sich in ihren Anfängen bereits nach

2—3 Stunden wahrnehmen. Die Incubationszeit zwischen Giftapplication und Beginn der Starre und des Reflextetanus beträgt unsern Beobachtungen zu Folge bei Katzen nach subcutaner oder intravenöser Vergiftung selbst mit der vielfach tödtlichen Dosis nicht unter 28—30 Stunden. Es besteht danach kein Zweifel, dass der grösste Theil der Incubationszeit bei Tetanus für die intraneurale Giftwanderung bis zu den giftempfindlichen Rückenmarkscentren verbraucht wird; würde man bei der Rückenmarksinjection diese Centren zufällig noch näher und directer treffen, als es uns gelungen ist, so würde die Incubationszeit vielleicht noch weiter zusammenschrumpfen; ganz verschwinden würde sie indess zweifellos nicht, denn nach allen Analogieen über die Wirkung fermentartiger Gifte (vergl. namentlich auch die Reagenzglasversuche mit Toxin und Antitoxin von Knorr, mit Hämolysinen von Ehrlich u. A.) wird auch für die chemische Wechselwirkung zwischen Gift und giftempfindlichem Zellmaterial selbst eine nach Giftconcentration, mitwirkender Temperatur und individueller Beschaffenheit der Thierart jeweils verschiedene, unter Umständen sogar beträchtliche Dauer erforderlich sein. Auch der „cerebrale Tetanus" nach directer Injection in die Hirnmasse kann ungemein rasch eintreten, wie es aus den Versuchen von Roux und Borell und von Ransom bekannt ist. Bei einer Katze sahen wir die Reflexsteigerung und die charakteristischen epileptiformen Krämpfe bereits $2^3/_4$ Stunden nach einer Tetanusgiftinjection (0,08 ccm = 120 + ms. pro Gramm), tief in die Gehirnmasse, Gegend des Corp. striatum, auftreten.

Dass die Länge des Nervenweges für die Incubationszeit von wesentlicher Bedeutung ist, dürfte auch die sonst schwer verständliche Thatsache erklären, dass die Incubation bei Warmblütern — die unvergleichlich weniger giftempfindlichen Vögel ausgenommen — mit der Grösse der Thiere zunimmt; nach der von Courmont und Doyon aufgestellten Tabelle[1]) beträgt sie für die

Maus	8—12 Stunden
Meerschweinchen	13—18 "
Kaninchen	18—36 "
Katze[2])	28—70 "
Hund	36—48 "
Mensch	4 Tage
Esel	4 "
Pferd	5 "

1) Le Tétanos. p. 19.

2) Nach unseren Beobachtungen.

Eine zweite Folgerung dieser Versuche aber ist der ein für allemal gelieferte Beweis, dass nicht nur die Reflexsteigerung, sondern gerade auch die für die Tetanusvergiftung charakteristische tonische Muskelcontraction, der „locale Tetanus“, allein durch centrale Wirkung mit Ausschluss jeder peripheren Affection entsteht. Es wird keiner Auseinandersetzung bedürfen, dass hier auch nur ein einziger positiv ausgefallener Versuch entscheidend ist. Es ist aber gegen unsere Schlüsse der unüberlegte Einwand erhoben worden[1]), dass das Tetanusgift nach der Injection in's Rückenmark sich in kurzer Zeit den Nerven entlang in die Peripherie verbreite und von hier aus wirksam sein könne. Nun ist zwar die Möglichkeit proximaler und distaler Verbreitung des Giftes im Nervensystem nach Impfung unter die Dura seit Bruschettini's Untersuchungen bekannt; dass das Gift auch nach Injection in den N. ischiadicus peripherwärts gefunden werden kann, haben wir selbst gelegentlich festgestellt:

Versuch 12.

5. Juni 1900. Katze 2800 g, erhält 40 + ms. pro Gramm in den linken N. ischiadicus. Nach 24 Stunden wird der Nerv herausgeschnitten und 3 Stücke, oberhalb der Injectionsstelle 0,12 g, unterhalb 0,17 g und der Mitteltheil die Injectionsstelle enthaltend 0,12 g mit je 10 ccm physiol. Kochsalzlösung verrieben und von den drei Emulsionen je 0,5 ccm Mäusen injicirt. Alle 3 Mäuse starben in 36—48 Stunden an Tetanus.

Beides war nach Key und Retzius' Arbeiten zu erwarten; denn bei der Injection sowohl in die Substanz des Rückenmarks oder Gehirns wie in die der Nerven dringt ein beträchtlicher, vielleicht sogar der grössere Theil der Giftlösung in die zwischenlaufenden oder umgebenden Lymphräume; bei der Injection in den Nerv kann leicht sogar die ganze Giftmenge in die Lymphspalten statt in die vom Endoneurium umschlossenen Bündel, oder bei missglückter Injection in sehr zarte oder sehr fasciculär geordnete Nerven auch nur in das lockere Gewebe des Epineuriums gelangen: in welchem Falle dann alle besonderen Wirkungen, kurze Incubation, intensivere Vergiftung natürlich fehlen. Diese Fehlerquelle haben bereits Di Vestea und Zagari[2]) hervorgehoben.

Es kommt indess die in den Lymphbahnen der Nerven laufende Verbreitung des Giftes für den localen Tetanus gar nicht in Betracht, da das Gift in der Lymphbahn, wie weiter unten gezeigt werden wird, durch Immunisiren des Thieres unschädlich gemacht werden kann, ohne dass das

1) Wiener klin. Wochenschrift. 1902. Nr. 4.

2) Fortschritte der Medicin. 1889. S. 257.

Vergiftungsbild sich ändert. Im Achsencylinder aber wandert das Gift nur centralwärts. Zweitens, und das ist hier das Augenfällige und Wesentliche, kommt es niemals zu einer Verkürzung der normalen Incubationszeit, wenn ganz unmittelbar die peripheren Organe durch intramusculäre oder intravenöse Injection mit beliebig grossen Giftmengen überschwemmt werden. Ihre Betheiligung an dem wenige Stunden der Medullarimpfung folgenden localen Tetanus ist daher völlig ausgeschlossen. In besonders schlagender Weise endlich wird die Richtigkeit vorstehender Deduction noch bestätigt durch einen Versuch wie den folgenden:

Versuch 13.

25. Juli 1901. Katze 2000 g. Aethernarkose.

Rückenmark in der Lumbalgegend frei gelegt. In die V. jugularis 1 ccm Tetanusgiftlösung injicirt. = 5000000 + ms. = 2500 + ms. pro 1 Gramm. Gleich darauf 10 h. 30 m. 0,04 ccm phys. NaCl-Lösung in die Substanz des Rückenmarks eingespritzt.

Bis Mitternacht nichts bemerkt.

26. Juli. 8 h. 30 m.: Schwanz steif und sehr empfindlich, die leiseste Berührung desselben ruft Schmerzgeschrei hervor. Die Hinterbeine und der übrige Körper zeigen weder Ueberempfindlichkeit noch Starre.

11 h. Das rechte Hinterbein zeigt gesteigerte Reflexerregbarkeit, und die Katze schreit, wenn man das Bein berührt. Vorderbeine und Kopf frei beweglich. Berührt man den Rücken zwischen der Wunde und dem Schwanz, so treten allgemeine Reflexbewegungen und Schmerzgeschrei auf.

1 h. Das rechte Vorderbein wird tetanisch, auch das linke zeigt davon Andeutungen.

2 h. 30 m. Nachm. Das Thier hat allgemeinen Starrkrampf. Vorder- und Hinterbeine steif. Der Schwanz und einige Stellen an der Schwanzwurzel sind höchst überempfindlich, der übrige Körper nicht. Wird $6^1/_2$ h. mit Chloroform getödtet.

Hier war das Gift von vornherein in die allgemeine Blutbahn gebracht worden; die hinterher gesetzte kleine Verletzung des Rückenmarks durch Injection eines Tropfens Kochsalzlösung genügte, um an dieser Stelle des Rückenmarks vom Blut aus charakteristisch locale Vergiftung zu erzeugen, welcher erst ca. 6 Stunden später die ersten Symptome allgemeiner Vergiftung folgten.

Wird das Gift in den Subduralraum des Rückenmarks injicirt, so wandert es, wie Ramson gezeigt hat, bald in's Blut und ruft eine allgemeine Vergiftung hervor. Indess wenn auch auf's Sorgfältigste bei der Injection eine mechanische Verletzung der Pia und des Marks vermieden und auch für sofortige Vertheilung des Giftes

in dem Cerebrospinalcanal gesorgt wird, beginnt die Vergiftung doch, wenn schon erst nach längerer Zeit, 15—18 Stunden, an dem der Injectionsstelle entsprechenden Segment.

Versuch 14.

24. Januar 1902. Kater 3500 g. Aethernarkose.

1. und 2. Lendenwirbelbogen entfernt.

12 h. 10 m. Nachm. Ein feines, stumpf beschmolzenes Glasröhrchen wurde unter die Dura gebracht ohne das Mark zu verletzen und, nachdem etwas Cerebrospinalflüssigkeit herausgeflossen war, 0,8 ccm Tetanusgiftlösung durch das Röhrchen injicirt. Das Röhrchen blieb zunächst in situ, so dass nichts ausfliessen konnte, nach 30 Minuten wurde 1 ccm phys. Na Cl.-Lösung nachgespritzt.

12 h. 50 m. Das Röhrchen entfernt. Aus dem Loch in der Dura fliesst fast nichts heraus, die Marksubstanz drückt sich in die Oeffnung und verstopft sie. Die Muskelflächen in der Wunde werden mit Antitoxin betupft, die Wunde mit Jodoform bestreut und zugenäht. Injicirt waren 4000000 + ms. = 1140 + ms. pro 1 Gramm.

12 h. Nachts: Keine Symptome.

25. Januar. Morgens: Das Thier hat Reflextetanus in den beiden Hinterbeinen und in dem Schwanz, diese Theile strecken sich bei der leisesten Berührung der Haare. Die Reflexbewegungen beschränken sich auf die genannten Theile, die allgemeinen Reflexe sind nicht gesteigert. Das Thier schreit heftig bei leichter Berührung des Schwanzes oder der Hinterbeine und bekommt zuweilen spontane Anfälle von Schmerz wobei es sich herumwirft und schreit; ein solcher Anfall klingt dann in Streckung der Hinterbeine und des Schwanzes aus. Zwischen den Anfällen sind die Muskeln schlaff, eine Starre lässt sich nicht constatiren.

4 h. 30 m. Das Thier kann die Hinterbeine und den Schwanz willkürlich bewegen. Starre nicht vorhanden. Die Glieder sind schlaff, wenn sie nicht durch innere oder äussere Reize zum Streckkrampf veranlasst werden. Die Reflexübererregbarkeit beschränkt sich auf den Schwanz und die Hinterbeine und lässt sich nur durch Berührung dieser Theile nachweisen. Die Anfälle von Schmerz sind heftiger geworden, das Thier wirft sich dann wild im Käfig umher.

10 h. Das Thier ist schwächer, kann sich kaum bewegen. Respiration sehr schnell. Vorder- und Hinterbeine willkürlich beweglich. Berührung der Hinterbeine ruft Streckung derselben und auch eine weniger deutliche Streckung der Vorderbeine hervor. Keine Starre.

1 h. 30 m. Schwächer, sonst ebenso.

5 h. 30 m. Liegt im Sterben.

26. Februar. Todt gefunden mit ungestreckten Gliedern.

Die Erklärung ist, dass an der verletzten Durastelle das Mark sich vordrängt und seiner schützenden Hülle beraubt, nach einiger Zeit pathologisch verändert wird, sodass durch die entstandene kleine Läsion das Gift hier in das Mark eindringen kann. Ebenso erklärt

sich das entsprechende Resultat in Gumprecht's[1]) Versuch mit Duralimpfung beim Meerschweinchen.

Wie unsere obigen Versuche zeigen, brauchen keineswegs immer die für Muskelstarre verantwortlichen Centren nahe getroffen zu sein; in solchem Falle treten nur die anderen geschilderten Symptome nach ganz kurzer Incubation ein, die Starre kommt aber erst später oder sogar bei früh erfolgendem Tode gar nicht mehr zur Beobachtung. Dass es sich dabei in der That um ganz getrennte Centren im Rückenmark handelt, wird sich aus den weiter unter mitzutheilenden Versuchen zeigen.

Aus allem Angeführten, scheint uns, ergiebt sich die nunmehr gesicherte Erkenntniss, dass das Tetanusgift, von Nervenendigungen in der Peripherie aufgenommen, durch die Nervenbahn, und zwar nur durch sie, zu den medullaren Centren geführt wird, durch deren alleinige Vergiftung die Symptome der tonischen Muskelstarre sowie des Reflextetanus hervorgerufen werden.

Es ist schon an anderer Stelle[2]) von uns auf die Bedeutung des hier nachgewiesenen centripetalen Gifttransportes im Nerven für unsere Vorstellungen der Stoffwanderung und Ernährung im Nervensystem hingewiesen worden. So unerwartet und vielleicht befremdend die hier experimentell begründete Anschauung von einem dauernden und lebhaften Protaplasmastrom in den Neuronen erscheinen mag, so hätte man doch schon auf sie geführt werden dürfen durch eine ältere Untersuchung, die auch sonst mit der unseren mannichfache Analogieen aufweist: Wir meinen die treffliche Arbeit von Di Vestea und Zagari[3]) über die Wuthkrankheit, sowie zum Theil die Arbeiten ihrer Vorgänger wie Babes u. A. Die genannten Autoren haben es sehr wahrscheinlich gemacht, dass das Wuthgift auf dem Wege der Nerven zu den Centralorganen gelangt, und dass es auch im Rückenmark selbst ohne Betheiligung der Circulation sich verbreitet; auch ihnen ist es wie uns gelungen, die Vergiftung auf die hintere Hälfte des Thieres zu beschränken durch Durchtrennung des Rückenmarkes. Indess ein wesentliches Moment hat die physiologisch interessante Seite dieser Giftwanderung im Nerven nicht bemerken lassen: die allgemein angenommene Eigenschaft des Lyssa-Virus als einer lebenden Substanz,

1) L. c. Vers. 21. S. 145.

2) Ergebnisse der Physiologie. II. 1902. S. 206.

3) Fortschr. der Med. Bd. VI. 1888, Referat von Weigert; ibid. Bd. VII. 1889. 241 u. 281.

die als solche, wie Di Vestea und Zagari es ausdrücken „in der Nervensubstanz ihren passendsten Nährboden" findet und demgemäss sich „Schritt für Schritt in der Nervensubstanz entwickelt". Bei dem experimentellen Tetanus dagegen handelt es sich um einen todten, sich nicht vermehrenden Stoff, dessen Transport im Nerven zweifellos passiv, folglich durch einen physiologischen Strömungsvorgang stattfindet. Dass dieses Moment bei der Lyssa mitwirke, dürfte nicht unwahrscheinlich sein; ob es bei der Vergiftung mit anderen Toxinen und bei den localisirten Nervenstörungen chronischer Metallvergiftungen in Frage kommt, wird eine Aufgabe weiterer Untersuchungen [1]) sein.

III. Der Tetanus dolorosus.

In allen Versuchen mit Tetanusgiftinjection in die Substanz des Rückenmarks trat regelmässig als erstes Symptom eine sehr eigenartige sensorische Störung auf, die streng localisirt blieb, wenn auch die übrigen Vergiftungserscheinungen, die Muskelstarre und die Reflexsteigerung, sich verbreiteten: das Thier wird von blitzartigen, anscheinend stechenden Schmerzen in den der Injectionsstelle sensibel zugehörigen Körpertheilen befallen; die anfangs nur als geringe Belästigung, etwa wie Hautjucken, empfundenen Sensationen steigern sich rasch zu heftigen und unerträglichen Schmerzanfällen, die reflectorisch durch die leiseste Berührung oder nur durch Anblasen der betreffenden Hautstellen jedesmal ausgelöst werden. Das Thier fährt dann mit einem Schrei nach der Schmerzstelle — Hinterpfote oder Schwanz oder auch Glutäal- und Perinealgegend — und beisst wüthend hinein. Nach einigen Secunden lässt der Schmerz nach, um nach wenigen Minuten sich von Neuem zu entladen. In manchen Fällen beherrschte dieser dolorose Tetanus ganz allein das Vergiftungsbild und führte unter hochgradiger Erschöpfung zum Tode, bevor sich noch die sonst gewohnten Symptome deutlich ausgebildet hatten.

Bei der erstmaligen Beobachtung dieser auffälligen Erscheinungen konnte zunächst an die Folgen der mechanischen Läsion des Rückenmarks gedacht werden, wennschon wir nach Injection indifferenter NaCl-Lösung in das Mark oder nach Verletzung der Dura nie etwas Aehnliches und, wenn überhaupt eine Störung, nur vorübergehende Parese gesehen hatten. Indess haben wir es nicht unterlassen, uns von der Unschädlichkeit der Injection des neutralisirten Giftes in's Mark zu überzeugen.

1) Vergl. Mosse, Experim. Bleikolik. D. med. Wochenschr. 1902. Nr. 12.

Versuch 15.

15. Juni 1901. Katze, $2^1/_2$ Kilo. Aethernarkose. In's freigelegte Rückenmark zwischen 4. und 5. Lendenwirbel 0,06 ccm Tetanusgift + Tetanusantitoxin (150000 + ms. und 1200000 — Ms.) injicirt.

16. Juni. Keine Lähmung und auch keine sonstigen Störungen.

17. Juni. Das Thier bleibt dauernd ganz gesund. —

Die Unschädlichkeit der Injection indifferenter Stoffe sowie die Constanz der Erscheinung auch z. B. da, wo jede mechanische Läsion des Markes vermieden und nur die Dura an einem Punkte mit aller Vorsicht eröffnet worden war (vergl. Vers. 14), beseitigt jeden Zweifel an dem specifisch „tetanischen“ Charakter dieser enorm gesteigerten Schmerzreflexerregbarkeit. Wie schon der zeitliche Ablauf der Vergiftungssymptome ergiebt, sind der dolorose Tetanus und der tactilmotorische Reflextetanus von einander völlig unabhängig. Bei der Vergiftung durch Toxininjection in's Blut, subcutan oder in den Nervenstamm kommt der dolorose Tetanus überhaupt niemals zur Beobachtung. Dies schien uns nur zwei Deutungen zuzulassen: entweder sind die sensibeln Nerven nicht im Stande, das Gift aufzunehmen und centralwärts zu befördern, oder auf ihrem Wege bis zum Rückenmark bildet das eingeschaltete Spinalganglion eine Schranke. Zur Entscheidung dieser Frage machten wir die folgenden Versuche mit Injection des Giftes in die hintere Wurzel.

Versuch 16.

4. November 1901. Hund, 6900 g. Morphiumäthernarkose.

12 h. 50 m. Nachmittags 0,02 ccm Tetanusgiftlösung in die hintere Wurzel zwischen Ganglion und Rückenmark des bei dem 5. Lendenwirbel rechts austretenden Nerven injicirt = 100 000 + ms. = ca. 14 + ms. pro 1 g.

5. November. Nichts Bemerkenswerthes.

Nachmittags: Vielleicht etwas Schmerz an dem rechten Hüftgelenk.

6. November. Der Hund sitzt meistens ruhig im Käfig, dreht sich jedoch zuweilen plötzlich um und beisst nach der Gegend über dem rechten oder linken M. glutaeus med., als wenn er dort gestochen wäre. Berührt man diese Stelle auch noch so leise mit einem Stock, so wird ein ebensolcher Anfall ausgelöst. Alle anderen Körpertheile sind frei von dieser Erscheinung. Der Hund kann sich frei bewegen und hat keinen motorischen Tetanus, ist aber ängstlich und sitzt bezw. steht öfters wie gespannt erwartend da. Er leckt die geschlossene Wunde am Rücken, ohne dabei Zeichen von Schmerz zu geben. Nachdem man einige Male mit dem Stock die empfindlichen Stellen angerührt hatte, wurde er böse, sobald der Stock in die Nähe dieser Stellen gebracht wurde. An anderen Stellen des Körpers liess er sich die Berührung gefallen.

Abends: Ebenso.

7. November. Kein motorischer Tetanus. Die überempfind-

lichen Stellen sind weiter ausgedehnt als gestern, und reichen an beiden Hinterbeinen mindestens bis zum Tibio-Tarsalgelenk. Berührt man eine Stelle am Bein auch noch so leise, so schreit der Hund und beisst nach dem Stock. Die Wunde, welche normal aussieht, scheint ihm keine besonderen Unbequemlichkeiten zu verursachen.

Abends: Der Hund ist schwach oder ermüdet. Kein motorischer Tetanus.

8. November. Todt gefunden.

Versuch 17.

23. Januar 1902. Kater, 5200 g. Chloraläthernarkose.

12 h. 10 m. Nachmittags 0,05 ccm Tetanusgiftlösung in eine hintere Wurzel rechts injicirt. Die Nadel wird durch das Ganglion in die Wurzel geführt, welche zwischen dem letzten und dem vorletzten Lendenwirbel rechts herauskommt.

Injicirt wurden 250000 + ms. = 50 + ms. pro 1 g.

24. Januar. Noch immer sehr schläfrig, so dass man nichts Abnormes beobachten kann.

1 h. Nachmittags. Wacht zum Theil auf. Es scheint als wenn die Schwanzspitze bei leichter Berührung schmerzhaft wäre.

3 h. Nachmittags. Das Thier hat Anfälle, wobei es nach den Genitalien beisst. Bei Berührung des Schwanzes fährt es auch böse auf. Es entwickelte sich dann das bekannte Bild des Tetanus dolorosus.

9 h. Nachmittags. Der Kater ist schwächer geworden. Weder Reflextetanus noch Starre.

25. Januar. 7 h. Vormittags. Sehr schwach. Weder Reflextetanus noch Starre.

8 h. 30 m. Vormittags Tod.

Versuch 18.

4. Februar 1902. Katze, 2750 g. Aethernarkose.

4 h. 30 m. Nachmittags 0,02 ccm Tetanusgiftlösung in die hintere Wurzel des letzten rechten Lendennervs injicirt = 100000 + ms. = 36 + ms. pro 1 g.

5. Februar. 8 h. 30 m. Vormittags. Die Katze sitzt meistens ruhig da, augenscheinlich ohne Schmerzen oder sonstige Beschwerden — mit einem Male fährt sie auf, überwirft sich in der Hast die Schwanzspitze zu erreichen, welche sie zunächst heftig beisst, nachher leckt. Berührung der Schwanzspitze noch so leise, ruft einen ebensolchen Anfall hervor. Keine sonstige Reflexsteigerung, kein Tetanus.

Im Laufe des Tages wurden die Schmerzanfälle häufiger und heftiger. Die empfindliche Stelle blieb auf die Schwanzspitze beschränkt; andere Körpertheile konnte man berühren, ohne einen Anfall auszulösen. Nach einem starken Anfall war die Ueberempfindlichkeit auf kurze Zeit herabgesetzt.

11 h. 30 m. Nachmittags. Sehr erschöpft, sonst unverändert. Keine Starre.

6. Februar todt gefunden.

Das Ergebniss dieser Versuche, die wir aus begreiflichen Gründen nur in beschränkter Zahl, soweit es die Sicherung des Resultates erforderte, gemacht haben, ist sehr interessant. Die Injection des Tetanusgiftes in die hintere Wurzel hat einen rein dolorosen Tetanus zur Folge, d. h. eine dem ergriffenen Rückenmarksapparat entsprechende und hier streng localisirte Schmerzerregbarkeit, die so ausserordentlich stark ist, dass die allerleiseste Berührung, ja nur leichtes Anblasen der zugehörigen Hautstellen zu einem offenbar unerträglich heftigen Schmerzanfall führen; der Anfall dauert nur wenige Secunden, dann ist Ermüdung für den Schmerz eingetreten, aber etliche Minuten später beginnt das qualvolle Spiel von Neuem, und nach einer längeren Pause, die die Erregbarkeit genügend hat wachsen lassen, reichen auch die spontanen Reize wie unmerkliche Muskelbewegungen aus, um den Paroxysmus auszulösen. Ob die rasch wechselnde Schmerzermüdung und Erholung im Grosshirn oder in dem ergriffenen Rückenmarksapparat zusuchen ist, bleibt zweifelhaft; aus einigen später zu beschreibenden Erscheinungen dürfte aber mehr auf ersteres zu schliessen sein.

Die reflectorische Antwort auf den heftigen Schmerzreiz besteht ausschliesslich in Hirnreflexen, d. h. coordinirten Abwehrbewegungen, das Thier beisst nach der Stelle, in die sich der Schmerz projicirt; reine Rückenmarksreflexe, Streckkrampf oder dergleichen fehlen vollständig.

Die von den Schmerzparoxysmen befallenen Hunde und Katzen sind sämmtlich gestorben und zwar, soweit wir es zu beobachten Gelegenheit hatten, unter zunehmender allgemeiner Schwäche, ohne ausgesprochene motorische Lähmung und ohne Krampferscheinungen. Es macht beinahe den Eindruck, als ob die fast ununterbrochenen äusserst heftigen Schmerzen an sich ausreichen, die lebenswichtigen Functionen des Centralnervensystems zu hemmen und schliesslich aufzuheben. Die angewandten Giftmengen betrugen nur Bruchtheile der bei intravenöser oder subcutaner Application tödtlichen Dosen.

Während die tactilen Empfangsapparate im Rückenmark miteinander sämmtlich verknüpft sind, so dass ein an einer Stelle ausgelöster Reiz sich überall hin verbreiten und unter Umständen zu allgemeinen Reflexen führen kann, sind die dolorosen Empfangsapparate und ihre Bahnen zum Gehirn zweifellos von einander isolirt: niemals wird beim dolorosen Tetanus nach einer anderen als der dem vergifteten Rückenmarkspunkte entsprechenden Körperstelle der Schmerz projicirt, und niemals von einer anderen als eben dieser der Schmerzreflex ausgelöst. Wenigstens lassen sich

irgendwelche reflectorischen Anzeichen von Schmerzirradiation nie bemerken.

Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass das Freilegen der hinteren Wurzel und die Stichverletzung an dem Eintritt des dolorosen Tetanus unbetheiligt sind. Wir haben zur Controle Hunden in die hintere Wurzel unwirksam gemachtes Tetanustoxin injicirt ohne die mindesten Krankheitserscheinungen danach zu beobachten. Bei der Section der vergifteten Thiere zeigte sich das subcutane Gewebe über der Wunde an einzelnen kleinen Stellen nekrotisch, die injicirte Wurzel und das anliegende Stück Rückenmark in einem Falle etwas dunkler als gewöhnlich, in den anderen von normalem Aussehen. Uebrigens folgt ja auch doloroser Tetanus auf Stichinjection in's Rückenmark, wo eine Wurzelirritation ganz ausgeschlossen ist.

Die eben geschilderte Form des reinen dolorosen Tetanus entsteht nur, wenn das Gift in die sensible Wurzel zwischen Ganglion spinale und Rückenmark injicirt wird. Führt man die Spritzencanüle durch die hintere Wurzel hindurch bis in die Rückenmarkssubstanz, so resultirt wie bei sonstiger Rückenmarksinjection die gemischte Tetanusform.

Versuch 19.

12. Februar 1902. Katze 3000 g. Urethannarkose.

12 h. Mittags. Schläft fest. Reflexe fast erloschen. Rückenmark bei dem 1. und 2. Lendenwirbel freigelegt und die dazu gehörige Wurzel rechts auspräparirt.

12 h. 30 m. 0,04 ccm Tetanusgiftlösung injicirt, indem die Nadel innerhalb der Wurzel nach dem Rückenmark geführt und das Gift in die Substanz des Marks eingespritzt wird.

= 200 000 + ms. = 66' + ms. pro 1 Gramm.

12 h. 50 m. 0,12 ccm Tetanusantitoxin in den rechten N. ischiadicus und weitere 0,5 ccm durch mehrere Stiche in die anliegende Musculatur injicirt.

Zusammen = 124 000 000 — Ms.

10 h. 30 m. Die Katze schläft noch fest.

13. Februar. 8 h. 30 m. Vorm.: Die Katze ist noch sehr schläfrig, rührt sich willkürlich nicht. Reflexe vorhanden aber abgeschwächt. Das rechte Hinterbein ist deutlich tetanisch, das linke weniger. Scharfes Klopfen an die Hinterbeine ruft Streckkrampf in beiden Hinterbeinen hervor. Dieser Streckkrampf scheint schmerzhaft zu sein, denn die Katze wacht dabei auf aus ihrer Lethargie und schaut nach den Hinterbeinen. Bei Berührung der Schwanzspitze hebt sich die Katze und bringt den Kopf an die Schwanzwurzel.

1 h. Nachm. Beide Hinterbeine gestreckt, das rechte ganz steif, das linke etwas weniger. Berührung eines Hinterbeines ruft Streckkrampf in

beiden hervor. Keine allgemeine Steigerung der Reflexe, z. B. Kneifen des Ohres verursacht keinen Streckkrampf. Die Katze ist noch immer so tief narkotisirt, dass die sonstigen Reflexe fast erloschen sind. Berührung des Schwanzes, insbesondere der Spitze, scheint sehr schmerzhaft zu sein, denn hierbei hebt sich die Katze und bewegt den Kopf nach dem Schwanz, obschon sie sonst zu einer Bewegung kaum zu bringen ist. Krampfhafte Streckungen der Hinterbeine kommen auch ohne äusseren Reiz in kurzen Zwischenräumen vor.

3 h. Nachm. Die Katze liegt auf der Seite. Die Reflexe, ausgegenommen die der Hinterbeine und des Schwanzes, erloschen. Streckung der Beine unverändert. Die Ueberempfindlichkeit des Schwanzes ist sehr gross besonders in der Spitze, deren Berührung genügt, um die sonst ganz apathische Katze zu einer Reaction zur bringen.

Corneareflex erloschen. Vorderbeine nicht steif.

12 h. Nachts. Status idem. Die Musculatur mit Ausnahme der Hinterbeine nicht starr.

14. Februar. Todt gefunden.

Hieraus nun folgt erstens, dass bei sonstiger Vergiftung das Tetanusgift niemals auf dem Wege sensibler Nervenbahnen zum Rückenmark gelangt, sondern ausschliesslich auf dem der motorischen; zweitens, dass die dolorosen Apparate des Rückenmarks von den motorischen so isolirt sind, dass die Vergiftung der einen Gruppe nicht auf die der anderen übergeht; und drittens endlich, dass die wirksame Verbreitung des Giftes im Nervensystem nicht in dessen Lymphbahnen stattfinden kann, sondern im Protoplasma der Neuronen selbst; da sonst sowohl die eben betonte isolirte Vergiftung wie auch namentlich die unübersteigliche Schranke, die das Ganglion spinale dem Fortschreiten des Giftes im Nerven entgegensetzt, unverständlich blieben. Denn die Lymphräume des Ganglion spinale stehen nach den Injectionsversuchen von Key und Retzius in unmittelbarem, offenem Zusammenhang mit den Subarachnoidalräumen und mit den Lymphbahnen und Spalten der Nerven[1]).

Bei dem der Masse nach vorwiegend flüssigen Inhalt der Axencylinder, wie er von den meisten Autoren angenommen wird, zuletzt noch durch v. Büngner's Beobachtungen[2]) höchst wahrscheinlich gemacht worden ist, stösst das Verständniss eines gifttragenden Stromes im Nerven auf keine Schwierigkeit; und es erklärt sich, dass der Transport in der endständigen Ganglienzelle sein

---

1) Vergl. z. B. Fig. 22 u. 30 von Key und Retzius, Archiv f. mikroskop. Anatomie. 1873.

2) Ueber die Degenerations- und Regenerationsvorgänge an Nerven nach Verletzungen. Marchand's Arb. aus d. pathol. Inst. Marburg. 1891.

Ende findet, falls er überhaupt im sensibeln Nerven cellulipetal vor sich geht. Darüber Weiteres unten. Ebenso aber wird es nun verständlich, dass bei der gewöhnlichen Art der Vergiftung und auch nach Giftinjection in die Nerven, in den Subarachnoidalraum oder in das Rückenmark selbst niemals der cerebrale Tetanus zur Beobachtung kommt, sondern nur, wenn das Gift geradezu in die Gehirnmasse hineingebracht wird oder nach subduraler Injection durch eine — wenn auch noch so kleine Läsion — in die Ganglienmasse eindringen kann (vgl. Ransom, Z. phys. Chem. Bd. 31. S. 301. 1900). Von der Cerebrospinalflüssigkeit oder von der Blutbahn dringt das Tetanusgift niemals in die unverletzte Zellsubstanz ein; zwischen den peripheren und medullaren giftbefördernden Nervenbahnen aber und den krampfauslösenden Centren des Gehirns sind genügend Ganglien geschaltet um den Giftzugang unmöglich zu machen. Der cerebrale wie der dolorose Tetanus können mithin allein schon zum Beweise dienen, dass aus Blut und Lymphe das Gift nicht an die Nervenzellen dringt.

Dieser Schutz gegen in Blut und Lymphe kreisende Stoffe ist zwar durchaus nicht ein allgemeiner — man braucht nur an die Wirkungen von Aether, Cocain, Strychnin u. s. w. zu denken; aber auch keineswegs auf das Tetanustoxin beschränkt. Wahrscheinlich werden sich alle colloiden und viele schwer diffundirenden Stoffe ebenso verhalten. Das gilt unter anderem z. B. vom Ferrocyannatrium[1]).

In den bisher mitgetheilten Versuchen über Wurzelinjection kam, wie schon erwähnt, eine merkliche Steigerung der spinalen Reflexerregbarkeit nicht zur Beobachtung; trotzdem aber ist sie vorhanden, wenn auch erst hervortretend nach dem Fortfallen der Grosshirnhemmung, d. h. nach der Rückenmarksdurchschneidung. Wir haben letztere ausgeführt zunächst nur, um die Qualen eines an dolorosem Tetanus erkrankten Thieres zu beseitigen ohne es zu tödten und die weitere Beobachtung abzuschneiden. Der Versuch ergab ein sehr unerwartetes und auffallendes Resultat.

1) Nach unseren Versuchen kann man Hunden oder Kaninchen grosse Mengen von Ferrocyannatrium (2,5 bis 10 ccm 5 proc. Ferrocyannatriumlösung) subdural am Rückenmark injiciren, ohne irgendwelche Vergiftungserscheinungen zu erhalten; Voraussetzung dafür ist nur die peinlichste Vermeidung jeder Markverletzung. Sobald aber eine kleine Markläsion gesetzt wird durch Einstich, kommt es zu der charakteristischen Krampfwirkung und Lähmung. Die gleichsinnigen Beobachtungen von Bruno (D. med. Wochenschr. 1899) sehen wir somit bestätigt und können den entgegenstehenden Angaben Lewandowsky's (Zeitschr. f. klin. Med. 1900) uns nicht anschliessen.

Versuch 20.

25. Juni 1901. Hund 9500 g. Morphiumäthernarkose.

Eine hintere Wurzel rechts zwischen 5. und 6. Lendenwirbel frei gelegt und um

12 h. 30 m. Nachm. 0,02 ccm Tetanusgiftlösung in die Wurzel zwischen Rückenmark und Ganglion injicirt.

= 100000 + ms. = 10 + ms. + pro 1 Gramm.

7 h. Abends. Nichts Auffallendes.

26. Juni. 8 h. Vorm. Der Hund bekommt Anfälle, wobei er sich heftig herumwirft und nach der Gegend der rechten Glutei, nach der Schwanzwurzel oder der rechten Seite des Perineums beisst, dabei heult das Thier und leidet augenscheinlich grossen Schmerz. Die Anfälle werden sofort ausgelöst durch Berührung der Schwanzwurzel und deren Nähe oder die Haut über den Glutei oder dem Perineum, sie entstehen aber auch ohne äussere Veranlassung. Kein motorischer Tetanus.

12 h. Die Anfälle sind ungemein heftig. Narkose, Rückenmark über dem ersten Lendenwirbel durchtrennt.

6 h. Nachm. Der Hund ist sehr unruhig, strampelt mit den Vorderbeinen, aber Schmerzäusserungen fehlen. Reflexerregbarkeit der Hinterbeine ist so gesteigert, dass ein richtiger Strecktetanus in dem berührten Bein entsteht.

9 h. Nachm. Die Vorderbeine werden jetzt auch gestreckt beim Anfassen des Thieres. Keine motorische Starre.

27. November. 8 h. Vorm. Die beiden Hinterbeine befinden sich fast continuirlich in klonischen Bewegungen mit nur ganz kurzen Pausen. Rührt man ein Hinterbein an, so werden beide Hinterbeine gestreckt. Der Schwanz ist gleichfalls in anhaltender Bewegung. Die klonischen Krämpfe betreffen hauptsächlich die grossen Flexoren und Extensoren und zwar die beiden Gruppen abwechselnd, so dass die Hinterbeine fast rhythmisch gestreckt und gebeugt werden. Zuweilen contrahirt sich auch eine Adductorgruppe.

Durch bestimmte locale Reizung können nun diese klonischen Krämpfe in tonische umgewandelt werden, aber nicht jede Berührung ruft einen Streckkrampf hervor. Ferner sind die vom Streckkrampf gefassten Muskelgruppen verschieden je nach dem Ort der Reizung. Klopft man an den Tarsus, so tritt kein Streckkrampf auf, auch nicht wenn die Zehenspitzen berührt werden, streift man dagegen möglichst leicht mit einem Wattebüschel die Gegend dicht an der Schwanzwurzel rechts und etwas nach oben zu, so folgt darauf prompt ein sehr starker Streckkrampf der Glutei und Gastrocnemii-Muskeln. Berührung des Schwanzes etwa 2—3 cm von der Wurzel ruft auch starken Streckkrampf hervor, aber die Beine werden mehr rechtwinklig zum Körper ausgestreckt. Ferner, wenn man die innere Seite des rechten Hinterbeines dicht am Perineum möglichst leicht berührt, so kommt sofort eine starke Flexion des Hüft- und des Kniegelenkes zu Stande, begleitet von einer ziemlich starken Abduction des Femurs (also ähnlich der Stellung, welche die männlichen Hunde zum Harnlassen einzunehmen pflegen). Alle diese Erscheinungen gehen, wie es scheint, ausschliesslich von der rechten Seite aus. Die Stellen, welche die Auslösungspunkte für diese schwersten

Streckkrämpfe sind, stimmen sehr auffallend mit den Stellen überein, welche vor der Rückenmarkdurchschneidung durch die Gebärden des Hundes als sehr schmerzhaft ausgezeichnet wurden.

Der vordere Theil des Hundes ist nicht überempfindlich.

20. November. Status idem, nur dass die Streckung jetzt etwas mehr die Beugung überwiegt. Die Athmung ist zuweilen sehr beschleunigt und keuchend, wie bei starker Muskelanstrengung. Im Laufe des Tages wurde die localisirte Reaction auf Reiz mehr und mehr undeutlich, indem jede Berührung der Hinterbeine Streckkrampf auslöste. Vom Vorderkörper aus kann man die Reflexe nicht auslösen.

Später werden die Pausen länger und der Hund zeigte alle Symptome der grössten Erschöpfung. Während der Pausen sind die Muskeln völlig weich. Starre ist nirgends zu constatiren.

29. November. Todt gefunden.

Wenn schon die rasch manifest gewordene tactile Reflexsteigerung, alsbald nach dem Erwachen des Thieres aus der Narkose sehr bemerkenswerth war, so erschien doch als besonders auffällig und merkwürdig erstlich die mit nur kurzen Ermüdungspausen wechselnden, sonst aber tagelang ununterbrochen anhaltenden klonischen Krämpfe oder eigentlich mehr Zappelbewegungen, Jactationen der Hinterbeine, sowie zweitens die Auslösung ganz bestimmter tonischer Beuge- und Streckreflexe bei leisester Berührung ausschliesslich derjenigen Körperstellen, die vor der Rückenmarksdurchtrennung von dem Thier als Schmerzpunkte waren markirt worden; und zwar entsprechen die so spinalreflectorisch ausgelösten, tonischen Gliederstellungen zum Theil unverkennbar solchen, wie sie der unverletzte Hund eingenommen hätte, um nach den schmerzhaften Stellen — Perineum, Glutäalgegend, Schwanzwurzel — beissen zu können.

Für den Erfolg des Zustandekommens dieses „Jactationstetanus“, wie man ihn nennen könnte, ist es übrigens gleichgültig, ob das Rückenmark vor oder nach der Vergiftung durchtrennt wird, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch 21.

21. Februar 1902. Katze 1350 g.

11 h. 30 m. Aethernarkose. Rückenmark in der Höhe der drei letzten Brustwirbel freigelegt, ein Finder untergeschoben und das Mark durchschnitten. Zwischen den zwei Schnittflächen wurde etwas verflüssigtes Paraffin gegossen, die Wunde mit Jodoform behandelt und zugenäht.

3 h. Nachm. Die Katze ist ganz munter. Reflexe im Schwanz und in den Hinterbeinen erloschen.

6 h. Nachm. Reflexe schwach vorhanden. Blase ausgedrückt.

22. Februar. Munter. Reflexe in den Hinterbeinen und im Schwanz

recht deutlich. Die Katze säuft Milch, spielt gerne und scheint gar nichts von ihrem gelähmten Hintertheil zu merken.

10 h. 50 m. Vorm. Ohne Narkose Rückenmark in der Höhe des 2. und 3. Lendenwirbels freigelegt und 0,03 ccm Tetanusgiftlösung in die Marksubstanz injicirt.

5 Minuten darauf 1,5 ccm Tetanusantitoxin subcutan an der rechten Schulter verabreicht.

= 150 000 + ms. = 110 + ms. pro 1 Gramm.

= 300 000 000 — Ms. = ca. 220 000 — Ms. pro 1 Gramm.

Etwa um 5 h. hatte sich allmählich der folgende Zustand entwickelt:

Die beiden Hinterbeine liegen gestreckt etwa rechtwinklig zum Körper und werden ohne äusseren Reiz zuweilen krampfhaft stärker gestreckt. Leise Berührung der Schwanzspitze ruft einen sehr heftigen Streckkrampf oder auch eine starke Abduction der beiden Hinterbeine hervor, wobei der Schwanz fest zwischen die Beine heruntergedrückt wird. Berührung der Hinterbeine oder anderer Körpertheile verursacht keinen Krampf. Die Reflexe sind etwa so wie vor der Giftinjection. Nach einem Krampfanfall und auch sonst ist eine zappelnde Bewegung — leichtes Strecken und Beugen — der Hinterbeine zu bemerken, welche of in einem Tremor der Muskeln abklingt.

23. Februar. Die Katze ist munter, hat Milch gesoffen. Blase ausgedrückt. Die Hinterbeine sind dauernd fast maximal gestreckt und nur mit Gewalt zu beugen. Der Schwanz ist nicht steif. Berührung des Schwanzes verursacht eine kurz andauernde Verstärkung der Streckung der Hinterbeine, aber bei wiederholtem Reiz versagt diese Reaction und es tritt Ermüdung ein. Auch von den Hinterbeinen und der Glutäalgegend aus lässt sich die Streckung verstärken. Neben diesem Tonus und den Reflexkrämpfen besteht ein fortwährendes Zappeln der Hinterbeine (Schwanz weniger). In den oben erwähnten Ermüdungspausen hört auch das Zappeln auf.

Abends: Ebenso.

24. Februar. 8 h. 30 m. Vormittags. Die zappelnden Bewegungen der Hinterbeine haben fast aufgehört. Die Hinterbeine sind ganz steif, werden aber noch etwas gestreckt, wenn man sie oder irgend einen anderen Körpertheil berührt; ein Aehnliches geschieht zuweilen ohne äusseren Reiz.

5 h. Vormittags. Die Achillessehne der rechten Seite wurde durchgeschnitten, bald darauf fing das zugehörige Tibio-Tarsalgelenk an mehr und mehr von den Beugemuskeln gebeugt zu werden.

10 h. Vormittags. Das rechte Tibio-Tarsalgelenk ist fast maximal gebeugt.

25. Februar. Die Katze liegt auf der Seite und kann sich nur mit Mühe aufrichten. Der Tetanus der Hinterbeine ist unverändert. Die Muskeln der Vorderpfoten, des Nackens und des Rumpfs zucken zuweilen, aber zeigen keinen Krampf, auch reflectorisch nicht.

1 h. Nachmittags Tod.

Hier war, da das Gift in die Rückenmarksubstanz selbst war injicirt worden, die Jactation mit der gewöhnlichen Form des Tetanus combinirt, der sich, wie schon in einem früher angeführten

Versuche, wegen der Durchtrennung des Rückenmarkes und des Antitoxinschutzes auf das hintere Thier beschränkte.

So lange die Schmerzimpulse zum Hirn geleitet wurden, war von Agitation der Glieder keine Rede; im Gegentheil hielten sich die geängstigten Thiere möglichst ruhig, um jeden auch geringsten Reiz der empfindlichen Stellen zu vermeiden; und nur, wenn der Schmerzparoxysmus ausbrach, fuhren sie wild herum. War die Leitung zu den Centren des Gehirns aber aufgehoben, so entlud sich die durch die „Schmerzreize" ausgelöste Energie vicariirend in andauernden, von Ermüdungspausen nur ganz kurz unterbrochenen Bewegungen. Diese dürften sonach als spinales Aequivalent der beim intacten Thier sonst veranlassten cerebralen, von den höheren Centren beherrschten Reflexe aufzufassen sein. Da ferner die ruhelosen Jactationen fast ohne Unterbrechung arbeiteten, so wird der vom Tetanusgift gesetzte Reiz und die im Rückenmark bestehende Erregung als continuirlich wirkend angesehen werden müssen; es bedarf aber offenbar einer viel stärkeren Summirung der Reize, um einen wirksamen Schmerzanfall in den Hirncentren auszulösen als, bei durchtrenntem Rückenmark, zur äquivalenten Auslösung der spinalen Muskelagitation.

Der ganze Vorgang scheint uns physiologisch nicht ohne Interesse zu sein. Unter anderem dürfte der lebhafte Bewegungsdrang, den auch wir bei heftigen anhaltenden Schmerzen kaum unterdrücken können, zwar keine Erklärung aber doch ein auffälliges Analogon in den hier geschilderten Erscheinungen finden.

IV. Verhalten sensibler und vasomotorischer Nerven zur Tetanusvergiftung.

Schon vorher ist die Frage gestreift worden, ob das Tetanusgift in den sensibeln Nerven centralwärts (cellulipetal) wandern könne. Wir haben die Entscheidung versucht durch Injection des Giftes in einen rein sensibeln Nerv, den N. infraorbitalis.

Versuch 22.

1. Juli 1901. Hund 9,7 Kilo. Aethernarkose. 5 h. 30 m. Nachmittags Injection von 0,06 ccm Tetanusgiftlösung, entsprechend 30 + ms. pro Gramm in den rechten N. infraorbitalis injicirt.

13. Juli. Bis jetzt kein Tetanus. Wunde längst glatt geheilt. Der Hund schnaubt öfters, als verstopfe etwas die Nase.

14. Juli. Das rechte Ohr ist gespitzt fixirt und zittert fortwährend. Der Hund ist im Uebrigen munter, Kopf und alle Glieder völlig frei beweglich.

15. Juli. Ebenso. Das linke Ohr frei beweglich, das Gesicht gerade; nur das rechte Ohr ist steif aufgerichtet und kann vom Hunde nicht angelegt werden.

17. Juli. Ebenso.

21. Juli. Das rechte Ohr weniger starr.

22. Juli. Der Hund kann das rechte Ohr wieder anlegen. In 3 bis 4 Tagen war das Symptom völlig geschwunden.

Wie zu erwarten, traten dolorose Wirkungen nicht ein, und ob das häufige, in einem analogen Versuch allerdings in gleicher Weise beobachtete Schnauben auf eine durch die Giftwirkung bedingte sensible Reizung zurückzuführen sei, ist ohne eingehendere Versuche nicht zu entscheiden. Sicher eine Folge der Giftwirkung ist nur die isolirte tetanische Starre des rechten Ohres, die unseres Erachtens nicht anders als durch die Uebertragung des Giftes durch die Nn. supramaxillaris — petros. superf. maj. — facialis zu erklären ist; das würde dafür sprechen, dass der verbindende N. petros. superf. m. zum Facialiskern leitet, d. h. also motorischer Natur ist. Auffällig erscheint es nur, dass das Ganglion sphenopalatinum kein vollständiges Hinderniss für die Giftwanderung gewesen ist; und auffällig auch die ungemein lange Dauer (13 Tage) bis zum Eintritt sowie die minimale Ausdehnung der erkennbaren Vergiftung, trotz grosser, sonst tödtlicher Giftdosis. In dem anderen, schon erwähnten Falle kam es nur zu einem isolirten Masseterenkrampf und zwar ebenfalls erst 11 Tage nach der Infraorbitalinjection; der Versuch ist aber nicht eindeutig, weil am 6. Tage — da bis dahin sich gar keine Erscheinungen gezeigt hatten — Tetanustoxin in den Nervus vagus war injicirt worden. Es ist zwar unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich, dass der nun 5 Tage später auftretende Masseterenkrampf mit letzterer Operation in indirectem Zusammenhang stand. Beide Beobachtungen scheinen uns dafür zu sprechen, dass das Tetanusgift in einem sensibeln Nerv zwar centralwärts befördert werden kann, indess anscheinend erheblich langsamer als in den motorischen Nerven; dass aber dolorose Störungen auf diesem Wege nicht hervorgerufen werden können.

Auch in den Nervus vagus haben wir in verschiedenen Versuchen das Gift injicirt. In einem dieser Versuche ging der Hund schon am Abend des 3. Tages an Pneumonie beider Lungen zu Grunde, nachdem sich am 2. Tage Athem- und Schluckbeschwerden eingestellt hatten. In den beiden anderen Versuchen liess sich ein unverkennbarer Einfluss auf die Pulsfrequenz nachweisen.

Versuch 23.

Hund von 13 Kilo. Nachdem das Thier 5 Tage vorher Tetanusgift in den Nervus infraorbitalis 15 + ms. pro Gramm erhalten hatte, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen, erhielt es am 1. Juli 1901 6 h. Nachmittags in Aethernarkose das Gift ca. 30 + ms. pro Gramm in den rechten Nervus vagus. Puls vor der Narkose 130—140, regelmässig.

2. Juli Morgens: Puls 140, unregelmässig.

Abends: Puls 144, unregelmässig. Wunde geschwollen.

3. Juli Morgens: Puls 108, Temperatur 38,6°. Frisst.

4. Juli Morgens: Puls 84. Wunde eitert. Frisst.

5. Juli Morgens: Puls 72—74, Temperatur 38,6°. Das Maul ist tetanisch geschlossen. Schluckt den Speichel nicht.

4 h. 45 m. Nachmittags: Puls 74.

4 h. 55 m. Nachmittags: Rechter Vagus durchschnitten.

4 h. 58 m. Puls 86.

5 h. Puls 120.

9 h. 30 m. Puls 160.

6. Juli Morgens: Puls 160. Die Kiefer sind fest zusammengeklemmt, das Athmen durch die Nase scheint erschwert zu sein. Sonst kein Tetanus.

8. Juli Morgens: Puls 180. Halsmuskeln tetanisch.

9. Juli todt gefunden.

Um die unerwünschten Nebenwirkungen des bei der Injection in den N. vagus in's umgebende Gewebe extravasirten oder zurückgeflossenen Giftes zu verhindern, ward der folgende Versuch unter Zuhülfenahme von Antitoxin gemacht.

Versuch 24.

29. November 1901. Hund 11300 g. Puls normal ca. 140—150. Morphium-Aethernarkose.

11 h. 30 m. 0,04 ccm Tetanusgiftlösung in den linken N. vagus injicirt = 200000 + ms. = ca. 17,5 + ms. pro 1 g. Gleich darauf 1 ccm Tetanusantitoxin intravenös in die rechte V. jugularis = ca. 17500 — Ms. pro 1 g.

Abends: Puls 88 (Morphiumwirkung!)

30. November Morgens: Puls 84—96, unregelmässig. Frisst nichts. Wunde geschwollen, daher aufgemacht, es fliesst eine röthliche, seröse Flüssigkeit heraus.

Abends: Puls 144—150, ziemlich regelmässig.

1. December Morgens: Etwas seröses Exsudat aus der Wunde. Der Hund ist munter und frisst. Gewicht 10350 g. Puls 144—150, ziemlich regelmässig.

Abends: Puls 144—150. Kein Tetanus.

2. December Morgens: Puls 144—150. Kein Tetanus.

3. December Morgens: Puls 144—150. Kein Tetanus.

4. December Morgens: Puls 84—90, unregelmässig in Stärke und Rhythmus. Kein Tetanus.

5. December Morgens: Puls 72—80
6. December Morgens: Puls 74—80
7. December Morgens: Puls 80—84
8. December Morgens: Puls 80—84
9. December Morgens: Puls 80—84

(5.–9. December:) unregelmässig in Stärke und Rhythmus. Kein Tetanus.

4 h. Nachmittags. Aethernarkose. Beide Vagi am Hals freigelegt. Beide N. bewirken auf elektrischen Reiz Verlangsamung der Herzaction, aber der rechte N. etwas energischer als der linke. Die Vagi werden durch die directe Application von Aether physiologisch durchschnitten und zunächst kopfwärts von der ätherisirten Stelle gereizt, es zeigte sich links keine Wirkung auf das Herz, rechts fast keine. Reiz an der peripheren Seite der narkotisirten Stelle gab links eine starke, rechts eine noch stärkere Herzwirkung. Während der Aethernarkose stieg der Puls auf 150—180, und diese Frequenz wurde durch die „Aetherdurchschneidung" nicht weiter gesteigert.

5 h. Nachm. 1 ccm Tet. Antitoxin intravenös = 200 000 000 — Ms. Gleich darauf 0,04 ccm Tetanusgiftlösung in den rechten N. vagus = 200000 + ms.

10. December Morgens: Puls 108, Temperatur 39,5°, Respiration 20. Munter, Wunde trocken.

Abends: Temperatur 39°.

11. December Morgens: Puls 96, Temperatur 39°, Respiration 16. Munter, frisst; Wunde trocken.

12. December Morgens: Puls 86, Temperatur 39,5°, Respiration 16.
Abends: Temperatur 39°.

13. December Morgens: Puls 72, Temperatur 39,5°, Respiration 14.
Abends: Temperatur 39°.

14. December Morgens: Puls 80, Temperatur 39,0°, Respiration 16.
16. December Morgens: Puls 82.
17. December Morgens: Puls 84.
18. December Morgens: Puls 78—80.
20. December Morgens: Puls 70, bei ruhigem Liegen.
22. December Morgens: Puls 80—100.
23. December Morgens: Puls 102—106.
2. Januar 1902 Morgens: Puls 80—100.
20. Januar. Puls 136.
22. Januar. Puls 132, Respiration 18.
23. Januar. Puls 144.
24. Januar. Puls 136.
25. Januar. Puls 136.
26. Januar. Puls 130.
30. Januar. Puls 120.
3. Februar. Puls 128. Beobachtung abgebrochen.

Beide Versuche ergaben übereinstimmend eine beträchtliche Verlangsamung der Herzaction von durchschnittlich 135 auf 74 und von ca. 145 auf 70—80 P. in der Minute. Eine stärkere Wirkung, auch bei Vergiftung beider Nerven liess sich nicht erzielen; sie

hielt in dem länger beobachteten Falle etwa 4 Wochen an und schwand dann vollständig. Es geht daraus mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass das herzhemmende Vaguscentrum für das Tetanusgift wohl empfänglich ist, doch scheinen nur Spuren des Giftes zu ihm gelangt zu sein, der schwachen Wirkung nach zu urtheilen; die Hauptmenge des Giftes mag in der sensibeln Bahn (Gangl. jugul. u. plexiform.) stecken geblieben oder in andere motorische Vaguscentren sich vertheilt haben, ohne manifeste Wirkungen hervorzurufen.

An den auf andere Weise vergifteten Thieren haben wir Pulsverlangsamung nie beobachtet, so wenig wie sie auch beim tetanuskranken Menschen aufzutreten pflegt. Man wird daraus schliessen dürfen, dass von der Vagusperipherie das Gift nicht oder nur sehr schwer aufgenommen wird. Marie und Morax haben in ihrer anfangs erwähnten Arbeit die Meinung ausgesprochen, dass das Tetanusgift ausser von den motorischen auch von den Gefässnerven aufgenommen werde; das mag richtig sein, ein Transport zu den vasomotorischen Centren im Rückenmark und der Oblongata lässt sich indess nicht wohl annehmen, wenigstens soweit man aus den Wirkungen schliessen darf. Denn die Tetanusvergiftung veranlasst keinen Gefässkrampf, sondern lässt den Blutdruck unverändert, in bemerkenswerthem Gegensatz zur Strychninvergiftung [1]).

V. Die Reflexsteigerung und die Muskelcontractur.

Bei der Strychninvergiftung sind die Reflexe allgemein gesteigert, jeder plötzliche Reiz an beliebiger Stelle löst einen Reflextetanus aller quergestreiften Muskeln aus. Auch bei der Tetanusvergiftung kann dieser Zustand, insbesondere nach intravenöser Vergiftung, eintreten und scheint bei Warmfröschen überhaupt die einzige Form dieser Vergiftung zu bilden [2]). In der Regel aber, d. h. nach localer Vergiftung, ist das Bild ein ganz anderes: abgesehen von der primären tonischen Starre der zunächst betroffenen Muskeln ist auch die sich bald einstellende Reflexerregbarkeit anfangs — bei nur mässiger Vergiftung dauernd — örtlich

---

1) Halsey und H. Meyer, Jaffe's Festschrift.

2) Courmont und Doyon (Lyon, Soc. de Biol., 24. Dec. 1892; le Tétanos. p. 53) sagen allerdings, dass sie beim Frosch ebenso wie beim Kaninchen, Hund u. s. w. zuerst Contractur in der geimpften Region gesehen hätten. In unsern Versuchen konnten wir dies nie bemerken. Vor einem Jahre indes hat Prof. Pohl in mündlichem Vortrage mitgetheilt, dass er bei der Kröte localen Tetanus nach besonderem, nicht bekannt gegebenem Verfahren erzielt habe.

beschränkt so, dass allein von dem erkrankten Gliede aus Reflexzuckung auch in anderen Theilen des Körpers, dagegen von jeder andern sensibeln Körperstelle aus keine oder nur die gewöhnlichen Reflexe, meistens aber typischer Reflextetanus allein in dem erkrankten Gliede ausgelöst wird. Diese locale Hyperexcitabilität haben bereits Courmont und Doyon[1]) hervorgehoben, und wir können ihre Beobachtung vollkommen bestätigen.

Versuch 25.

28. November 1902. Katze 2250 g. Aethernarkose.

10 h. 30 m. Vormittags. Rückenmark durchschnitten.

6 h. 30 m. Nachmittags. 0,04 ccm Tetanusgiftlösung in den linken N. ischiadicus injicirt = 200000 + ms. = ca. 90 + ms. pro 1 g.

29. November. Reflexe schwach, aber vorhanden.

30. November. Tetanus fängt in den linken M. glutei an. Katze munter. Im Laufe des Tages wird auch der linke M. gastrocnemius tetanisch. Reflexe nicht gesteigert.

1. December. Das linke Hinterbein ist steif nach hinten ausgestreckt. Das rechte Hinterbein ganz schlaff. Die Katze ist munter und schleppt sich mit den Vorderbeinen umher.

10 h. Vormittags. Das rechte Hinterbein ist etwas steif.

2. December. Das linke Hinterbein ist völlig starr. Rührt man das linke Hinterbein noch so leise an, so entsteht sofort ein kräftiger Streckkrampf auch im rechten Bein; rührt man dagegen das rechte Bein an, so ist die Reflexbewegung sowohl rechts als links eine sehr viel geringere.

3. December. Das rechte Hinterbein ist deutlich etwas steif, namentlich der M. gastrocnemius. Der Versuch, das Bein zu beugen, wird von einem völligen, aber kurz dauernden Streckkrampf des ganzen Beines beantwortet. Rührt man das rechte Hinterbein nur leise an, so folgt eine leichte Zuckung beider Beine, dagegen ruft auch nur die leiseste Berührung des linken Hinterbeines einen heftigen Streckkrampf in dem rechten hervor.

Es werden nun beide Nervi ischiadici freigelegt. Dabei bemerkt man, dass das leiseste Ziehen oder Drücken an dem linken Nerv. einen Streckkrampf beider Beine auslöst, an dem rechten nur schwache Beugung des rechten Beines. Denselben Unterschied ergiebt die galvanische Reizung.

Beide Nerven durchschnitten. Zupfen an dem centralen linken Stumpf: Strecktetanus in beiden Beinen, an dem rechten: leichte Flexion des rechten Beines. Wiederum der gleiche Unterschied rechts und links bei elektrischer Reizung der centralen Stümpfe.

Die centralen Reflexapparate der linken Seite also hochgradig übererregbar, die der rechten nur merklich übernormal.

1) Arch. de physiologie. 1894. April. p. 393.

Versuch 26.

6. Januar 1902. Katze 1800 g. Aethernarkose.

12 h. 30 m. 0,04 ccm Tetanusgiftlösung in den linken N. ischiadicus injicirt (2 Stränge je 0,02 ccm) = 200000 + ms. = 110 + ms. pro 1 g.

7. Januar. Geht etwas ungeschickt mit dem linken Hinterfusse. Keine gesteigerten Reflexe.

Abends: Der linke Hinterfuss ist deutlich tetanisch.

8. Januar. Tetanus des linken Hinterbeines. Keine Reflexsteigerung.

9. Januar. Ebenso.

10. Januar. Ebenso.

11. Januar. Heute zum ersten Male ist eine Reflexsteigerung zu beobachten. Sie ist allein vom linken Hinterbein aus zu demonstriren. Berührung anderer Theile ruft nur die gewöhnliche Bewegung hervor, aber bei dem leisesten Streichen des linken Hinterbeines zuckt das Thier zusammen.

12. Januar. Das rechte Hinterbein fängt an starr zu werden, jedoch sind die Reflexe von dieser Seite aus nicht gesteigert.

13. Januar. Das rechte Hinterbein ist fast ganz starr. Von der linken Seite ausgelöst, sind die allgemeinen Reflexe stark gesteigert, vom rechten Hinterbein dagegen gar nicht. Berührung anderer Körpertheile ruft Streckbewegung nur im linken Hinterbein hervor.

16. Januar. Ebenso.

17. Januar. Der Zustand ist im Wesentlichen unverändert. Allgemeine Reflexe vom linken Hinterbein aus gesteigert, vom rechten nicht. Das rechte Hinterbein ist fast ganz starr, aber die Katze kann noch immer das Tibiotarsal- und Tarsometatarsalgelenk willkürlich ein wenig beugen.

Aethernarkose. Die linke Achillessehne wird durchschnitten, der Muskel mit 60 g belastet und der freigelegte N. ischiadicus elektrisch gereizt:

Farad.: Tetanus bei 23 Rollenabstand.

Inductionsschluss- und Oeffnungszuckung bei 12.

Die Curve des tetanisirten Muskels hat die normale Form. Bei den Einzelzuckungen steigt und fällt die Curve ganz steil, wie bei unvergifteten Thieren.

18. Januar. Noch immer stark gesteigerte allgemeine Reflexe bei Berührung des linken Hinterbeins; von rechts aus nicht.

21. Januar. Die Muskeln der Schwanzwurzel sind allmählich tetanisch geworden.

22. Januar. Die Steigerung der allgemeinen Reflexe vom rechten Hinterbein aus ist deutlicher. Das rechte Hinterbein ist jetzt ganz starr.

28. Januar. Die Starre des rechten Hinterbeines ist geringer geworden, die Katze versucht zu gehen und kann dieses Bein in beschränktem Maasse willkürlich bewegen. Das linke Hinterbein ist noch starr und die Femurmusculatur fängt an atrophisch zu werden.

9. Februar. Das rechte Hinterbein ist wieder normal. Das linke

noch immer starr. Der Schwund der Musculatur ist sehr deutlich bei den Glutei und den Muskeln des Femur.

11. Februar. Elektrische Prüfung des linken Hinterbeines. N. ischiadicus freigelegt. Strom von der Accumulatorenleitung, Lampe als Widerstand eingeschaltet.

Farad. Elektroden 1 cm von einander unter den Nerv gelegt.

Rollenabstand:	35	0
„	27	schwacher Tetanus
„	25	deutlicher Tetanus.

Galvan.	Stromstärke in Rheochordwiderstand		aufsteigend	absteigend
	Brücke	17	Schluss +	0
	„	17	Oeffnung 0	+
	„	25	Schluss ++	+
	„	25	Oeffnung +	++

Thier getödtet.

Aus diesen Versuchen geht unzweideutig hervor, dass die tonische Muskelstarre und die Reflexsteigerung von einander verschiedene und unabhängige Processe sind; wie denn auch bei einfacher Reflexsteigerung durch Strychnin keine Muskelstarre entsteht. Der Reflextetanus bildet bekanntlich eine discontinuirliche Folge von Contractionen kurzer Dauer, die in regelmässigen Perioden von ca. $^1/_{10}$ Minute auftreten und durch Erschlaffungen getrennt sind[1]). Die Muskelstarre ist ein continuirlicher, nach und nach zunehmender und event. wieder abnehmender Verkürzungszustand. Dies ist für das Verständniss der Tetanusvergiftung von wesentlicher Bedeutung. —

Eine zweite, ebenfalls wichtige Folgerung, die sich übrigens auch aus dem entscheidenden Versuch Gumprechts[2]) mit aller Deutlichkeit ergiebt, ist, dass die der localen Starre nach einiger Zeit sich anschliessende Reflexsteigerung zunächst ebenfalls ganz local beschränkt bleibt auf den sensibeln Theil des jenem starren Gliede zugehörigen spinalen Reflexbogens; so als wäre dieser Punkt des Rückenmarks isolirt von Strychnin vergiftet. Die peripheren sensibeln Empfangsapparate kommen dabei garnicht in Betracht, da die Reizungen an den centralen Nervenstümpfen stattfanden. — In der That gleicht das Bild — immer abgesehen von der tonischen Contractur — im Wesentlichen der Erscheinung, wie sie Houghton und Muirhead[3]) am circulations-

1) Vergl. Burdon-Sanderson, Journ. of Physiol. 1895.

2) Pflüger's Archiv. 59. S. 135.

3) The Med. News 1895 aus dem pharmakol. Institut von Cushny in An Arbor. Auf Grund ihrer an Spencer's ältere Beobachtung (1816) anknüpfen-

losen und dann partiell vergifteten Strychninfrosch beschrieben haben.

In dem zweiten der mitgetheilten Versuche haben wir auch einige Angaben gemacht über die Erregbarkeit und Zuckungsform der lange Zeit in der „Starre“ verharrten Muskeln; sie waren zum Theil atrophisch und verkürzt, zeigten aber qualitativ normales Verhalten; wir haben uns davon noch wiederholt überzeugen und die gleichlautenden Angaben der Autoren bestätigen können.

Die bleibende Verkürzung tritt aber oft schon überraschend schnell ein, sodass wir z. B. bei einer Katze bereits am zweiten Tage der entwickelten Muskelstarre durch tiefe Curarenarkose zwar die tetanische Spannung sämmtlicher Muskeln völlig aufheben, sie erschlaffen lassen konnten, ohne dass aber die Streckstellung der Extremitäten sich merklich änderte. Auch die Durchschneidung des Nerven hob die Verkürzung nicht auf; wurden die Gelenke mit Gewalt gebeugt, so sprangen sie nach dem Loslassen in die Strecklage zurück: die Streckmuskeln waren und blieben verkürzt. Andererseits kann die Verkürzung und dadurch bedingte Starre der Gelenke bei mässigem Grade der Vergiftung trotz langer Dauer zurückgehen und völlig schwinden, wozu der zweite unserer hier beschriebenen Versuche ein Beispiel giebt: Das indirect vergiftete rechte Hinterbein war etwa 14 Tage lang starr, dann löste sich allmählich die Verkürzung, bis nach ca. 25 Tagen das Bein wieder normal beweglich war; das direct, also stärker vergiftete linke Bein blieb dauernd starr und ward atrophisch. — Die allmählich sich entwickelnde Contractur, oder vielleicht richtiger gesagt Retraction der Muskeln bei der Tetanusvergiftung ist nicht schmerzhaft; nur die plötzlichen reflectorischen Krampfstösse, die durch sensible Reize ausgelöst sich auf die Contractur aufsetzen — werden in der Regel, insbesondere beim Menschen, mit Schmerzempfindungen verbunden sein.

Wenn der Zustand der „Starre“ wochen- und monatelang dauert, so atrophiren die verkürzten und deshalb bewegungslosen Muskeln

---

den, feinen Versuche kommen die Autoren zu dem zwingenden Schluss, dass das Strychnin an dem sensibeln Theil des Reflexbogens im Rückenmark seinen Angriffspunkt habe. Warum sie aber ausdrücklich die „Endbäumchen“ als Angriffspunkte ablehnen und nur die mit dem Hinterhorn sie verbindenden „Fasern“ dafür in Anspruch nehmen, ist uns nicht einleuchtend; beide Theile hängen mit dem übrigen sensibeln Rückenmark auf- und absteigend durch Collateralen zusammen und können, an einem Punkte übererregbar, die abnorme Erregung über das ganze Rückenmark verbreiten.

vollständig, und in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes finden sich Degenerationserscheinungen. Herr H. Ribbert hatte die Freundlichkeit, das Lendenmark einer Katze zu untersuchen, die mit unveränderter Starre der beiden Hinterbeine rund fünf Monate lang gelebt hatte.

Versuch 27.

9. Mai 1900. Katze von 2 Kilo. In den linken N. ischiadicus 250 + ms. pro Gramm.

11. Mai. Linkes Bein steif.

17. Mai. Rechtes Bein fängt an sich zu strecken.

20. Mai. Beide Beine starr gestreckt. Bleiben so bis zum

15. October. Thier getödtet.

Resultat der Rückenmarksuntersuchung nach Ribbert:

Die Ganglienzellen der Vorderhörner zeigen

1. unregelmässige Formen, vor Allem ausgebuchtete Ränder, sowie Vacuolen im Protoplasma. Daneben finden sich andere mit normalen Formen;
2. verwaschene Conturen bei sehr blassem Protoplasma;
3. nur zum Theil deutliche, annähernd normale Kerne. In vielen sind die Conturen der Kerne und der Kernkörperchen so blass, dass man sie kaum auffindet, in anderen sind die Kernconturen kaum sichtbar und nur die Kernkörperchen gefärbt, in wieder anderen sind die Kerne dunkel tingirt, aber geschrumpft und zackig.

VI. Theorie der experimentellen Tetanusvergiftung.

Aus den von uns mitgetheilten Thatsachen glauben wir den Gang der experimentellen Tetanusvergiftung in folgender Weise deuten zu können: An der geimpften Stelle wird das Gift aus den Lymphspalten zum grössten Theil von den motorischen Nerven — wahrscheinlich in ihren marklosen Endigungen — aufgesaugt und gelangt durch sie zu den motorischen Rückenmarksganglien. Diese werden zunächst allein in einen Zustand der Uebererregbarkeit versetzt, sodass sie durch die von den sensibeln Neuronen dauernd zufliessenden sonst unterschwelligen, latent bleibenden Reize wirksam erregt und zu ununterbrochener Energieentladung gezwungen werden. Genauer ausgedrückt sind die continuirlichen sensibeln (Labyrinth-)Reize auch in der Norm nicht unterschwellig und bleiben nicht latent, sondern sind die auslösende Ursache aller der kleinen, ununterbrochenen motorischen Entladungen, deren integrale Wirkung wir als Muskeltonus kennen. Diese Entladungen sind bei der Tetanusvergiftung abnorm verstärkt; es muss aber sogleich bemerkt werden, dass sie nun keineswegs maximale sind: Das erkrankte Glied wird nicht gleich in die Endstellung

(Hyperextension) gezwungen, sondern Extensoren und Flexoren spannen sich langsam und mässig an. Dabei überwiegen an den hinteren Extremitäten die ersteren und bringen das Glied allmählich mehr und mehr in Extensionsstellung; ist nur erst etwa Mittelstellung erreicht, so kann jeder Willensimpuls oder Reflexstoss die Streckung vorübergehend steigern, sich also zu den schon wirkenden Tonusentladungen addiren. Man kann es daher auch kurz so formuliren: Der locale Starrkrampf ist der Ausdruck, die Folge des abnorm und wachsend verstärkten, alle intracentralen Hemmungen überwindenden Muskeltonus an dem befallenen Glied.

Nur insofern, als nach Hering's bekanntem Versuch[1]) jeder motorische Impuls überhaupt „peripherogen" ist, ist auch die tetanische Muskelcontractur von sensibeln Erregungen bedingt und „reflectorisch" ; zu Grunde liegt ihr aber ausschliesslich eine primäre pathologische Aenderung des motorischen Apparates im Rückenmark, die darum auch in ihrer Wirkung zunächst streng localisirt ist.

In den Fasern des Rückenmarks wird das überschüssige Gift weitergeführt und zwar zuerst — durch die directen Verbindungsbahnen der vorderen Commissur — zu den motorischen Apparaten der anderen Seite: Starrkrampf des correspondirenden Gliedes[2]). Erst nach einiger Zeit und bei genügender Zufuhr erfasst das Tetanustoxin die vermuthlich nächst verbundenen tactilen Apparate des Reflexbogens im Rückenmark: es kommt zur allgemeinen Steigerung der Reflexe auf Reizung des erkrankten Gliedes oder seines Nervenstammes; von allen anderen Stellen des Körpers aber werden nur normale Reflexe ausgelöst: der eine Punkt des sensibeln Reflexapparates allein ist übererregbar, aber jede seiner abnorm heftigen Explosionen kann sich auf die mittelst auf- und absteigender Collateralen ihm verbundenen Reflexapparate des ganzen Rückenmarkes übertragen; und umgekehrt, wird ein anderes sensibles Neuron erregt, so löst die fortgeleitete Erregungswelle wiederum nur an jener übererregbaren Stelle einen Reflexstoss aus. — Schreitet die Vergiftung fort, so verbreitet sich sowohl der motorische Tonus wie die Steigerung der Reflexerregbarkeit

1) Wiener klin. Rundschau. 1896.

2) Dieser Gang ist ausnahmslos die Regel, wenn das Gift in den N. ischiadicus oder am Unterschenkel subcutan (mit kleiner Flüssigkeitsmenge!) injicirt wird; geschieht es subcutan am Oberschenkel oder in die Weichen, so kann sich das Gift durch die Lymphgefässe seitlich nach der Rumpf und Vorderbeinmusculatur genügend verbreiten und in ihr gleichzeitig oder wenig später wie an dem zuerst getroffenen Muskel Starre hervorrufen.

und es erfolgt dann „Starre" fast aller quergestreiften Muskeln und allgemeiner „Reflextetanus".

Beim tetanuskranken Warmblüter handelt es sich also um zwei zeitlich und örtlich geschiedene Processe im Rückenmark: der erste ist örtlich motorische Vergiftung: locale Muskelstarre; der andere, secundäre ist örtlich sensible Vergiftung: vom vergifteten Neuron auslösbarer verbreiteter Reflextetanus. — Hat die Vergiftung von der Blutbahn aus stattgefunden, so tritt das Gift zu allen motorischen Nervenendigungen, und die Erkrankung ist selbstverständlich nicht an einer Rückenmarksstelle localisirt, sondern diffus. Dass dann an gewissen Prädilectionsstellen der Tetanus zuerst ausbrechen kann, lehren sowohl Thierversuche — bei Katzen z. B. werden die Beuger der Vorderpfoten zuerst befallen — wie auch die Pathologie des menschlichen Tetanus.

Als letzte Folge ist die bleibende Verkürzung und die Atrophie der retrahirten und unbeweglichen Muskeln zu betrachten. Bei dem tetanusempfindlichen Warmfrosch kommt nach unsern Beobachtungen die rein motorische, locale Muskelcontractur nicht vor; hier scheint das Gift sogleich in die sensibeln Theile des Reflexapparates überzugehen.

Als ein Problem, das weiterer Untersuchung vorbehalten bleibt, erhebt sich die Frage, ob die den continuirlichen Muskeltonus beherrschenden Rückenmarkscentren identisch sind mit den eigentlich motorischen, von welchen die discontinuirlichen einzelnen oder tetanischen Muskelzuckungen veranlasst werden. Manche Umstände scheinen gegen die Identität zu sprechen, so die anscheinende Unermüdbarkeit der tonischen gegenüber der Ermüdbarkeit der motorischen Centren, sowie die Unabhängigkeit der einen, die relative Abhängigkeit der anderen von den Centren des bewussten Willens.

Ferner bedarf weiterer Aufklärung der Umstand, dass die tonische Contractur beim tetanuskranken Thier so auffallend rasch zu dauernder, d. h. auch nach Trennung von den Rückenmarkscentren weiter bestehender Verkürzung der Muskeln führt; während die sonst in mancher Beziehung vergleichbaren hysterischen Contracturen beim Menschen wochen- und monatelang anhalten können, ohne die gleiche Folge nach sich zu ziehen.

VII. Das Verhalten des Tetanusantitoxins im Organismus.

Die bekannte Thatsache, dass eine tödtliche Vergiftung mit Tetanusgift in der Regel nicht mehr aufgehoben wird, wenn man Anti-

toxin — auch in beliebig grossen Mengen — erst mehrere Stunden nach der Vergiftung dem Versuchsthier beibringt, in Verbindung mit der nunmehr erwiesenen Aufnahme des Giftes in die peripheren Nerven liess uns vermuthen, dass das Antitoxin dem Gift in die Nerven und durch sie zu dem Centralnervensystem nicht zu folgen, das Centralnervensystem auch mithin nicht vor dem in die Nervenbahn bereits eingedrungenen Gift zu schützen vermag.

Da nach unsern oben mitgetheilten Erfahrungen die Zeit zwischen der manifesten Vergiftung (Ausbruch des Tetanus) und dem Zusammentreffen des Giftes mit den giftempfindlichen Centren im Rückenmark nur etwa 2—4 Stunden beträgt, die Injection von Antitoxin aber selbst 20 Stunden und mehr vor dem zu erwartenden Tetanus wirkungslos bleibt, so war zu schliessen, dass auch nicht auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn Antitoxin an's Centralnervensystem gelangt.

Unsere Versuche haben diese Schlussfolge bestätigt: schon in unsern unter No. 19, 21, 24 mitgetheilten Experimenten war gleich nach der Injection des Giftes in die Nervensubstanz des Thieres Antitoxin in 600—2000fachem Ueberschuss beigebracht worden, ohne die Giftwirkung wesentlich zu beeinträchtigen. Das Gleiche gilt, wenn die Antitoxininjection der Giftinjection vorangeht.

Versuch 28.

8. März 1901. Grosse Katze erhält durch die Ohrvene Antitoxin pro Gramm 13000 — Ms. injicirt. Etwa 15 Minuten später erhält sie in Narkose Tetanusgift 70 + ms. pro Gramm in den rechten Nervus ischiadicus. Bis zum 10. März keine pathologische Erscheinung.

11. März. Rechtes Hinterbein etwas steif, die Pfote wird flectirt aufgesetzt und gleitet leicht aus.

14. März. Rechtes Hinterbein tetanisch, das Tibiotarsalgelenk starr.

Versuch 29.

17. Mai 1901. Katze 3000 g. Aethernarkose. 4 h Nachm. Tetanusantitoxin ca. 200000 — Ms. pro Gramm intravenös injicirt. 4 h. 45 m. Tetanusgift ca. 170 + ms. pro Gramm in den linken und 5 h. ca. 80 + ms. pro Gramm in den rechten Ischiadicus injicirt.

18. Mai. Keine Lähmung, kein Tetanus.

19. Mai. Das linke Hinterbein etwas steif. Die Zehen flectirt.

20. Mai. Das linke Hinterbein steif, das rechte wird ungeschickt bewegt.

21. Mai. Das ganze linke Hinterbein steif, am rechten nur das Tibiotarsalgelenk. Vorne kein Tetanus.

24. Mai. Die Reflexe im linken Hinterbein hochgradig gesteigert, deutlich, aber viel schwächer auch im rechten.

2. Mai. Ebenso. Stirbt am Vormittag.

Die Deutung dieser Versuchsergebnisse kann kaum zweifelhaft sein. Immerhin könnte eingewendet werden, dass das schwer diffundirende Antitoxin nicht Zeit gehabt habe, die Gewebe ausreichend zu durchdringen und zu schützen. Wir haben deshalb in den folgenden Versuchen die Thiere längere Zeit mit Antitoxin vorbehandelt.

Versuch 30.

Hund von 6,6 kg erhält Tetanusantitoxin subcutan an Schulter und Rücken am

2. Februar 1902. 400 Millionen — Ms. = 60 000 — Ms. pro Gramm Körpergewicht.

3. Februar. Ebenfalls 60 000 — Ms. pro Gramm.

4. Februar. ca. 50 000 — Ms. pro Gramm.

5. Februar. Wieder 60 000 — Ms. pro Gramm.

6. Februar 12 h. Mittags in den linken Nervus ischiadicus 90 + ms. pro Gramm Tetanusgift injicirt. Gleich darauf subcutan 60 000 — Ms. pro Gramm.

7. Februar. Kein Tetanus. 60 000 — Ms. pro Gramm Antitoxin subcutan.

9. Februar. Kein Tetanus.

10. Februar. Desgleichen. 60 000 — Ms. pro Gramm Antitoxin subcutan.

11. Februar. Kein Tetanus; 11 ½ h. Vorm. Tetanusgift 90 + Ms. in den rechten Ischiadicus injicirt Antitoxin 60 000 — Ms. pro Gramm subcutan.

12.—14. Februar. Kein Tetanus.

15. Februar. Das linke Hinterbein etwas steif.

17. Februar. Das linke Tibiotarsalgelenk starr.

19. Februar. Linkes Bein steif tetanisch, rechts beginnender Tetanus.

21. Februar. Beide Beine tetanisch.

23. Februar. Linkes Bein erholt sich, rechts unverändert.

28. Februar. Beide Beine wieder normal.

Versuch 31.

25. November. Katze 820 g. Tetanusgift ca. 900 + ms. pro Gramm in die Vena jugularis.

26. November. Kein Tetanus; es wird Antitoxin ca. 240 000 — Ms. pro Gramm in die Vene injicirt.

4. December. Kein Tetanus; Antitoxin wie am 26. in die Vene.

5. December. Kein Tetanus; Antitoxin wie vorher.

6. December. Kein Tetanus; Antitoxin wie vorher; ausserdem Tetanusgift ca. 120 + ms. pro Gramm in den rechten Ischiadicus injicirt.

9. Dezember. Das rechte Hinterbein tetanisch; Reflexe nicht gesteigert.

10. December. Rechtes Hinterbein starr nach hinten abgestreckt.

14. December. Status idem. Die Katze wird getödtet.

Um gegenüber diesen Versuchen die wieder einmal von Neuem aufgestellte Behauptung von dem peripheren Angriff des Tetanusgiftes in den Muskeln zu retten, ist gesagt worden[1]), das Gift in den Nerv oder das Rückenmark injicirt, verbreite sich auch peripher und vergifte etwa die Nervenendplatten, an die das Antitoxin nicht heran könne. Zunächst liegt für die marklosen mit den Muskelzellen innig verbundenen Endapparate kein erkennbarer Grund vor, dass sie vom circulirenden Antitoxin nicht sollten unmittelbar berührt und geschützt werden. Aber auch das positive Experiment widerlegt ohne Weiteres den Einwand: in unserm früher angeführten Versuch war sofort nach centraler Giftinjection Antitoxin nicht nur in die Musculatur, sondern auch in den Nervus ischiadicus peripherwärts injicirt worden, ohne dass der Tetanus deshalb ausgeblieben wäre. Es braucht übrigens nur noch einmal an das rasche Eintreten der Starre nach Rückenmarksinjection (3—10 St.) im Vergleich zur Injection in die Venen, die Muskeln oder subcutan (28—70 St.) erinnert zu werden, um das Haltlose dieser auch sonst unbegründeten Hypothese zu zeigen.

Der schon früher mitgetheilte erste dieser Versuche mit seinem schlagenden Resultat ist angeblich widerlegt worden[2]): bei Hunden sei der cerebrale Tetanus nach Injection des Giftes in die Hirnsubstanz nicht zum Ausbruch gekommen, wenn man — nicht nur vorher, sondern sogar erst kurz nachher — den Thieren Antitoxin intravenös eingespritzt hätte. Wenn nun schon logischer Weise ein positiv ausgefallenes Experiment — richtige Beobachtung und Wiedergabe vorausgesetzt — durch negativ verlaufene Versuche niemals widerlegt werden kann, so liegt überdies die Fehlerquelle dieses Einwandes vor Augen und ist den Sachverständigen lange bekannt. Roux und Borrel haben bereits 1898 ihre Versuche über Erzeugung von cerebralem Tetanus an hochgradig passiv und auch activ immunisirten Thieren gemacht und als den Grund gelegentlicher Misserfolge die bei dem Gehirnstich nicht immer zu vermeidenden kleinsten Hämorrhagieen erkannt, durch die das antitoxinhaltige Blut — wenn auch nur in Spuren — austreten und so die Ganglien schützen kann.

Wenn aus diesen wichtigen Versuchen von Roux und Borrel der Schluss gezogen worden ist, dass selbst bei den activ immunisirten Thieren das Antitoxin nicht im Centralnervensystem vorhanden

1) Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 9.

2) Ebenda.

sei und es also auch nicht schützen könne, so kann dagegen nur ein ernsthafter Einwand erhoben werden: es könnte die an dem Einstichpunkte concentrirte Giftmenge durch das in den Centren zwar vorhandene aber verdünnte Antitoxin nicht sofort ganz neutralisirt worden sein und deshalb bis zum Nachströmen von weiterem antitoxinhaltigen Blut Zeit gefunden haben, die Nervenzellen zu vergiften; es würde sich dann also nur um eine regionäre Concentrationsdifferenz handeln. Wir sind aber in der Lage, auch diesen letzten Einwand zu entkräften, da es uns gelungen ist, ein von Herrn v. Behring activ sehr hoch immunisirtes Kaninchen durch Injection von Tetanusgift in den Nervus ischiadicus tödtlich zu vergiften.

Versuch 32.

Kaninchen von 2 K., seit dem 16. December 1902 mit Tetanusgift behandelt und activ immunisirt. Die Prüfung ergiebt in 1 ccm Blut $^1/_{10}$ A. E. = 4 Millionen — Ms.

26. Januar 1903, 5 h. Nachm. In den Nervus ischiad. Tetanusgift 250 + ms. injicirt.

31. Januar. Bisher keine deutliche Wirkung.

1. Februar. Das rechte Hinterbein ein wenig steif, wird etwas nachgeschleppt.

3. Februar. Das Bein wieder fast normal; um 12 h. wird dem Thier unter die Haut längs der linken Tibia Tetanusgift 5000 + ms. pro Gramm Körpergewicht = der 25 fach tödtlichen Dose injicirt.

4. Februar. Keine Spur von Tetanus.

5. Februar. Desgleichen. Hat in der Nacht 5 Junge geworfen, die Morgens todt vorgefunden werden. Gewicht jetzt 1740 g. Thier ganz normal.

6. Februar 4 h. Nachm. In den linken Nervus ischiadicus Tetanusgift 200 + ms. pro Gramm injicirt.

7. Februar 10 h. Vorm. Liegt im Strecktetanus und halbgelähmt auf der Seite. Allgemeine hochgradige Reflexsteigerung; ab und zu spontane Stösse von Streckkrämpfen, namentlich im rechten Hinterbein. Am Rückenfell aufgehoben bleibt das Thier in tetanischer Streckung.

11 h. Hinterbeine fest gestreckt, nur mit Gewalt zu beugen: beginnende „Starre“.

Aufgebunden, aus der A. carotis 20 ccm. Blut entnommen; Zustand danach unverändert. Wird getödtet.

Die Prüfung ergiebt einen unveränderten Antitoxingehalt von ca. $^1/_{10}$ A. E. im Blut.

Dieser Versuch ist ganz eindeutig. Die erste Nerveninjection blieb bei dem hoch immunisirten Thier fast ganz ohne Wirkung; die 25fach tödtliche Giftdosis sucutan beigebracht, hatte ebenfalls, wie zu erwarten, gar keine Folgen. Die zweite, offenbar besser ge-

lungene Injection in den Nerven bewirkte binnen 12—16 Stunden allgemeinen Tetanus. Dabei hatte das Blut des sterbenden Thieres im Cubiccentimeter ca. 4 Millionen — Ms., d. h. zwei Tropfen Blut enthielten mehr Antitoxin als nöthig um die gesammte Giftmenge sofort zu neutralisiren; als welche aber nur langsam und succesive in dünnem Strome den Rückenmarkscentren zuwanderte und daher in jedem Moment von dem im Thiere circulirenden Antitoxin hätte neutralisirt werden müssen, wenn es zu gegenseitigem Contact gekommen wäre.

Wir glauben daher schliessen zu müssen nicht nur, dass das einem Thiere subcutan oder intravenös injicirte antitoxische Serum in die Substanz der Nervenfibrillen und Nervencentren nie aufgenommen wird, sondern, dass selbst bei einem hochgradig activ immunisirten Thier die Neuronen frei von Antitoxin, d. h. ungeschützt bleiben. — Daraus folgt wiederum, dass das Gift auf seiner Wanderung im Nerven nicht durch die Lymphbahnen geführt wird; denn die Cerebrospinallymphe und deshalb auch die mit ihr communicirende Nervenlymphe enthält bei einem immunisirten Thier Antitoxin, wennschon nach Ransom's Untersuchung sehr viel weniger als das Blut. Das Gift muss also im Fibrillenplasma strömen.

Es ergiebt sich dann mit nicht geringer Wahrscheinlichkeit der weitere Schluss, dass das Nervensystem als Bildungsstätte des Antitoxins kaum wird betrachtet werden können; wofern man nicht annehmen mag, dass das Antitoxin zwar in der Nervenzelle gebildet aber keinen Moment in ihr festgehalten, sondern sofort an die Cerebrospinalflüssigkeit und das Blut abgegeben werde. Doch bliebe es dann immer nicht verständlich, wie die fortwährend antitoxinspeiende oder doch dazu fähige Zelle dem langsam und in dünnem Zuge heranschleichenden Gifte wehrlos unterliege[1]).

Die nunmehr, wie wir glauben, unwiderleglich festgestellte Thatsache, dass das Tetanusantitoxin nach subcutaner oder intravenöser Injection die von dem Tetanusgift gefährdeten oder bereits ergriffenen Bahnen und Centren des Nervensystems niemals erreicht, steht in erklärendem Einklang mit den unsicheren und im Voraus nicht zu berechnenden Erfolgen der Tetanustherapie. Der Theil des Giftes, der nach einer Infection bereits in die Nervensubstanz, wenn auch noch nicht in's Rückenmark selbst gelangt ist, kann durch subcutane

1) Vergl. Knorr, Münchner medicin. Wochenschr. 1898. Nr. 12 und Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur. 1898.

oder intravenöse Antitoxininjection unter keinen Umständen mehr gefasst und unschädlich gemacht werden: eine der in die Nerven resorbirten Giftmenge entsprechende Erkrankung wird unfehlbar ausbrechen und ablaufen, sei es mit spontaner Heilung sei es mit dem Tode des Vergifteten. Dagegen wird das noch in den Gewebssäften befindliche oder von den Infectionsstellen nachströmende Gift durch das Antitoxin neutralisirt, die weiterfliessende Quelle der Vergiftung verstopft werden; dass dadurch sonst tödtlich verlaufende Vergiftungen gehemmt, die Tetanuskranken gerettet werden können, ergiebt sich von selbst.

Man könnte indess recht wohl daran denken, eine Rettung auch in den Fällen noch zu versuchen, in denen bereits die tödtliche Giftmenge von den Nerven aufgenommen, wenn schon freilich noch nicht bis zu den lebenswichtigen Rückenmarkscentren gedrungen ist; und zwar durch Injection des Antitoxins in die Nervensubstanz. Bekanntlich haben Roux und Borrel die intracerebrale Injection empfohlen und in Thierversuchen auch anscheinend günstige Resultate damit erhalten. Es muss hierzu ausdrücklich betont werden, dass die sogenannte Subduralinjection mit der intracerebralen keineswegs gleichzustellen ist; aus der Cerebrospinalflüssigkeit dringt das Antitoxin eben nicht in die unverletzte Marksubstanz; und eine weitergreifende Heilwirkung als von der intravenösen Antitoxinbehandlung ist von der subduralen Methode (Lumbalpunction) gar nicht zu erwarten. Ob es aber möglich sein wird, durch Injection von Antitoxin in die Nerven oder äussersten Falls in die Rückenmarkssubstanz den gewünschten Erfolg zu erreichen, sind wir einstweilen nicht in der Lage auf Grund ausreichender und überzeugender Versuche zu beantworten.

In einem hier zur Beobachtung gekommenen Falle eines Mannes, bei dem trotz der schon eine Viertelstunde nach geschehener Wundinfection vorgenommenen Subcutaninjection grosser Antitoxinmengen doch ca. 8 Tage später ein localer, anscheinend fortschreitender Tetanus ausbrach, ist der oben geäusserten Ueberlegung entsprechend von Herrn E. Küster Antitoxin in die Nervenstämme des erkrankten Armes injicirt worden; die tetanischen Symptome sind danach bald geschwunden, der Kranke später ganz genesen.

Dieser Verlauf und Ausgang scheint uns erstlich eine Bestätigung unserer experimentell begründeten Anschauung von dem Verhalten des Antitoxins im Organismus zu sein und ferner die praktisch wichtige Folgerung zu ergeben, dass die sachgemäss und

vorsichtig ausgeführte Antitoxininjection in die Nerven auch vom Menschen ohne Schaden ertragen wird und vielleicht im Stande ist, das im Nervensystem enthaltene oder weiter entstehende Gift zu neutralisiren, den Kranken somit zu retten. Danach glauben wir, dass die Nerveninjection als indicirt betrachtet werden darf in allen Fällen von Tetanusvergiftung, in denen die Infectionsstelle bekannt und die entsprechenden Nerven zugänglich sind.

Marburg, im Mai 1903.

XXIV.

Ueber die Resorption aus dem subconjunctivalen Gewebe, nebst einem Anhang: Ueber die Beziehung zwischen der Reizwirkung gewisser Lösungen und ihren osmotischen Eigenschaften[1].

Von

Dr. **Karl Wessely**, Augenarzt in Berlin.

(Mit 1 Curve.)

Einleitung.

Die Versuche, welche der folgenden Mittheilung zu Grunde liegen, sind ursprünglich nicht in directem Hinblick auf die im Titel erwähnten physiologischen Probleme angestellt worden, sondern gehören umfangreichen Versuchsreihen[2] an, die mich fast während der ganzen letzten zwei Jahre beschäftigt haben und deren eigentliches Ziel es war, die Wirkung subconjunctivaler Injectionen auf das Auge aufzuklären.

Es ist vermuthlich ausserhalb der ophthalmologischen Kreise weniger bekannt und mag deshalb hier kurz erwähnt werden, dass sich seit einer Reihe von Jahren in der Therapie bestimmter Augenkrankheiten, bei denen man bemüht ist, die Resorption pathologischer Producte zu beschleunigen, ein neues Heilverfahren mehr und mehr eingebürgert hat, das in der subconjunctivalen Injection von hochconcentrirten 5—10 procent. Kochsalzlösungen besteht. Anfangs glaubte man, dass die experimentell nachgewiesene Wirkung der Injectionen, die sich in einer schnelleren Resorption künstlich in's Auge eingeführter körniger Substanzen documentirt, einer directen osmotischen Beeinflussung der Binnenflüssigkeiten des Auges zuzuschreiben sei. Später wurde die Hypothese aufgestellt, das Kochsalz

1) Die Arbeit wurde in den Laboratorien der Heidelberger und Würzburger Universitätsaugenklinik sowie im physiologischen Institut zu Berlin ausgeführt.

2) Cf. „Experimentelles über subconjunctivale Injectionen". Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 7/8.

solle als Lymphagogon im Sinne Heidenhain's (25) eine Beschleunigung des Lymphstroms im Auge hervorrufen. So unwahrscheinlich von vornherein die erstere Annahme auch ist, dass durch die Bulbuswandungen hindurch, sei es nun durch Sclera oder Cornea, Diffusionsprozesse in einem Umfange statthaben sollen, dass Kammerwasser oder Glaskörperflüssigkeit in erheblicher Menge nach aussen gezogen wird, ohne dass das doch so empfindliche Auge selbst dabei nothleiden sollte; so wenig plausibel es andererseits erscheint, wenn man die Resultate Heidenhain's ohne Weiteres auf die hier vorliegende ganz andere Situation übertragen will — ist doch in einem Falle das Kochsalz in's Blut, das andere Mal in's Gewebe injicirt — so sind doch nur exacte experimentelle Beweise im Stande, jene Anschauung zu widerlegen. Diese Beweise glaube ich nun in meinen Eingangs erwähnten Versuchen erbracht und dabei mit einiger Sicherheit erwiesen zu haben, dass die Wirkung der Injectionen nur auf einer localen Reizung im Gewebe der Conjunctiva beruht, und dass erst auf dem Wege des nervösen Reflexes sich von hier aus die Wirkung auch auf das innere Auge überträgt. Es entsteht eine reflectorische Hyperämie der inneren Gefässe des Auges und diese mit allen ihren Folgezuständen ist es, die die erwähnte Wirkung der Injectionen (schnellere Resorption u. s. w.) zu Stande bringt.

Ist nun durch diese Auffassung der Injectionen als locales Reizmittel auch das Interesse, welches sie bieten, mehr nach dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und klinischen Therapie verschoben, so haben sich im Verlaufe meiner Untersuchungen doch eine Reihe von Resultaten ergeben, die mir auch für den Physiologen von Fach nicht ganz ohne Interesse zu sein scheinen, und deshalb mag es gestattet sein, sie getrennt von den nur den Kliniker interessirenden Ergebnissen an dieser Stelle in aller Kürze wiederzugeben.

Ueber die Resorption aus dem subconjunctivalen Gewebe.

Während unsere Kenntniss von der Resorption aus dem Darm und den serösen Höhlen durch die zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre eine sehr eingehende, wenn freilich auch noch lange keine befriedigende geworden ist, wissen wir über die interstitielle Resorption, das heisst die Resorption aus dem Bindegewebe, nur sehr wenig. Das hat, glaube ich, in folgendem sehr einfachem Umstande seinen Grund. Gerade die am tiefsten in das Wesen des Resorptionsprozesses eindringenden Untersuchungen am Darm und den serösen Höhlen — ich erinnere z. B. nur an die schönen Unter-

suchungen von O. Cohnheim (6—9) über die Rolle, welche Darmepithel und Capillarendothel bei der Resorption spielen — beruhen darauf, dass man die eingeführte Flüssigkeit aus den in Rede stehenden Höhlen jederzeit wieder entnehmen und sowohl auf ihr Volumen, wie ihren Procentgehalt an Lösungsstoffen ganz exact hat untersuchen können. Diese erste Vorbedingung ist nun für die Resorption im Bindegewebe nicht erfüllt; denn wie soll es gelingen, die Flüssigkeit wieder exact aus dem Bindegewebe herauszubekommen? Deshalb haben sich auch alle Untersuchungen über die interstitielle Resorption bisher darauf beschränkt, nur nachzuweisen, welches die Resorptionswege sind, ob durch Lymph- oder Blutgefässe, die in's Gewebe injicirte Flüssigkeit abgeführt wird; auf eine Prüfung der Veränderungen, denen diese Flüssigkeit selbst unterliegt, hat man dagegen bisher stets verzichten zu müssen geglaubt. Während nun die Untersucher (Asher (1), Munk (38) und Starling (47) sämmtlich darin übereinstimmen, dass die Blutgefässe an der Resorption crystalloider Substanzen einen erheblichen oder den alleinigen Antheil haben, hat für die colloiden Substanzen Starling (47) die Behauptung aufgestellt, dass nur die Lymphgefässe den Transport derselben besorgen. Wie weit dem beizupflichten ist, darauf will ich an späterer Stelle eingehen, vor der Hand möchte ich mich der Frage zuwenden, ob die Umstände, durch die sich die interstitielle Resorption einer genaueren Untersuchung entzieht, überall im Körper die gleichen sind. Gerade die Conjunctiva, obwohl sie meines Wissens bisher zu einer derartigen Untersuchung nicht herangezogen worden ist, schien mir, sobald ich mich überhaupt mit subconjunctivalen Injectionen zu beschäftigen begann, eine vortheilhafte Ausnahme zu bilden, und sie hat sich mir im Verlaufe meiner Untersuchungen auch immer mehr als solche bewährt. Denn einerseits bietet sie den Vorzug, dass man die eingespritzte Flüssigkeit nicht ganz aus der Beobachtung verliert, andererseits, dass man sie wenigstens zum Theil wieder aus dem Gewebe herausbekommen kann.

Injicirt man nämlich bei einem Kaninchen — ich verwendete als Versuchsthiere stets nur Kaninchen — die grösste gut anwendbare Flüssigkeitsmenge, d. h. 1 ccm unter die Conjunctiva bulbi, so hebt diese sich in Form einer halbkugeligen Blase von der Sclera ab. Erst mit der Zeit vertheilt sich die Flüssigkeit langsam im subconjunctivalen Gewebe und bildet einen chemotischen Wall, der die Cornea mehr oder minder umgiebt, an dem aber auch dann noch Volumensänderungen einigermaassen gut zu beobachten bleiben. Noch

wichtiger ist, dass man aus der Blase oder dem Wall die Flüssigkeit wieder entnehmen kann. Zwar gelingt das nicht durch eine einfache Punction, denn sie befindet sich ja nicht in einem grösseren Hohlraum, sondern vertheilt zwischen den feinen Maschen des Bindegewebes, wohl aber durch Anschneiden und Ausquetschen der Blase. Nur muss man, um Verunreinigung durch Blut zu vermeiden, das Thier vorher durch Verbluten tödten. Am besten geschieht das durch Decapitirung.

Ich möchte, um kein Missverständniss aufkommen zu lassen, hier von vornherein bemerken, dass man keineswegs die ganze Menge der Flüssigkeit wieder herausbekommt, sondern, selbst wenn man sie gleich nach der Injection wieder entnimmt, bestenfalls $^{2}/_{3}$ des Volumens, später sogar oft nur den vierten oder einen noch geringeren Theil. Aber bis zu einem gewissen Grade wird es, wie wir sehen werden, möglich sein, aus dem erhaltenen Bruchtheil die zur Zeit unter der Bindehaut befindliche Flüssigkeitsmenge zu berechnen, und für eine ganze Reihe von Fragen wird uns der bezeichnete Mangel der Methode überhaupt nicht erheblich hinderlich sein. Wo er es aber doch ist, werden wir uns eben mit ihm abfinden müssen, denn in anderen Bindegewebspartieen wird er noch weniger umgangen werden können, ja hier wird eine Wiederentnahme der Flüssigkeit überhaupt wohl ganz ausgeschlossen sein.

Auch auf einen naheliegenden Einwand möchte ich, da er zudem gegen alle meine Versuche erhoben werden könnte, lieber schon hier eingehen, ehe ich noch die Versuche selbst mittheile. Man könnte nämlich einwenden, dass zwischen der mit Flüssigkeit gefüllten Bulbuskapsel und den subconjunctival injicirten Lösungen osmotische Processe sich entwickeln könnten, die im Stande wären, die Resorptionsvorgänge in der Conjunctiva derartig zu beeinflussen, dass diese nicht mehr als ein Paradigma der interstitiellen Resorption aufzufassen wären.

Mit dem blossen Hinweise darauf, dass ein derartiger directer osmotischer Austausch durch die Bulbuskapsel hindurch, wie ich schon oben bemerkte, in grösserem Umfange wenigstens sehr unwahrscheinlich ist, ist dieser Einwand nicht zu entkräften, wohl aber durch folgende Versuchsresultate. Ich habe nämlich nachweisen können, dass von den gelösten Bestandtheilen der injicirten Flüssigkeiten etwas zwar stets in's Innere des Auges eindringt, dass es sich dabei aber nur um ganz minimale Bruchtheile derselben handelt. Sowohl bei der Anwendung starker Ferrocyankalium-Lösungen, wie bei hochconcentrirten Kochsalzlösungen lässt sich im Kammerwasser

ein Gehalt an Ferrocyankalium, resp. ein Zuwachs an Kochsalz von höchstens $^1/_{1000}$ der eingespritzten Menge feststellen, im Glaskörper fallen die Reactionen sogar gänzlich negativ aus, d. h. nachweisbare Mengen dringen in ihn überhaupt nicht ein. Eine wesentliche Concentrationsverminderung können die subconjunctivalen Lösungen dadurch also nicht erfahren. Immerhin ist das Eindringen auch schon in so geringem Umfange ein an sich so auffälliges Factum, dass es m. E. eine kurze Erörterung fordert. Ich glaube, dass hier ein Analogon zu dem Eindringen gewisser Substanzen in's Kammerwasser vom Bindehautsack aus vorliegt. Ebenso wie wir in diesem Falle — ich erinnere nur an das Eindringen der Mydriatica und Miotica — wohl eine directe Diffusion annehmen müssen, sei es durch die Zellen selbst, falls die Stoffe leicht die Zelle durchdringen, oder durch die Zellinterstitien, wenn die genannte Bedingung nicht erfüllt ist, so werden wir, meine ich, nicht fehlgehen, wenn wir uns den geringen Austausch zwischen subconjunctivaler Flüssigkeit und Kammerwasser ebenfalls durch Diffusion zu Stande kommend denken, und zwar durch freie Diffusion zwischen den Zellen der Corneoscleralgrenze hindurch. Ist dies doch auch eine Stelle, wo in Folge des Durchtrittes von Gefässen (Anastomosen zwischen Sinus venosus Schlemmii und vorderen Ciliarvenen) das Gefüge des Gewebes ein relativ lockeres ist, ja wo durch die Gefässscheiden selbst vielleicht directe Communicationswege gegeben sind. Gerade wenn wir annehmen, dass sie durch diese sehr engen Bahnen ihren Weg nimmt, erklärt sich m. E. der geringe Grad der Diffusion sehr gut. Dass übrigens wirklich ein solch rein locales Eindringen der Lösungsstoffe in's Kammerwasser stattfindet, sehen wir sehr schön, wenn wir eine Substanz wählen, die sich durch eine Wirkung auf die Iris kenntlich macht, z. B. Adrenalin. Dann beobachten wir nämlich, dass die durch Dilatatorreizung bedingte Mydriasis Anfangs nur an der Stelle der Iris entsteht, welche der Injectionsstelle in der Bindehaut entspricht. Erst ganz allmählich weicht die locale Verziehung einer allgemeinen Erweiterung der Pupille.

Doch ein weiteres Eingehen auf diese Erscheinungen, so interessant dieselben auch sind, verbietet sich hier als zu weit vom eigentlichen Thema abführend. Für uns genügt vor der Hand der erbrachte Nachweis, dass von den subconjunctival injicirten Lösungsstoffen nur so minimale Mengen in's Augeninnere eindringen, dass die Concentration der Lösungen dadurch keine wesentliche Einbusse erleidet, dass wir also im Folgenden alle Veränderungen der-

selben rein auf die örtlichen Vorgänge im Bindegewebe zu beziehen berechtigt sind.

Endlich können wir uns also unseren Versuchen selbst zuwenden, und zwar zuerst der Erörterung der Frage, die auch bei den Untersuchungen über Resorption in Darm und Bauchhöhle immer eine der ersten hat sein müssen, nämlich zu der Frage:

Werden Lösungen, die im Verhältniss zum Blut iso-, hyper- oder hypotonisch sind, als solche resorbirt, oder verändert sich, sobald sie sich im Gewebe befinden, ihre Concentration und in welcher Weise geschieht dies?

Doch auch hier wird es vor der Mittheilung der Resultate nicht zu umgehen sein, erst kurz zu erörtern, was wir auf Grund rein anatomischer und physiologischer Ueberlegungen zu erwarten haben werden.

Sind nämlich selbst für die relativ doch einfach gestalteten Hohlräume, wie Darm- und Bauchhöhle, unsere Vorstellungen über den Resorptionsmechanismus bei genauerem Studium recht complicirte geworden, so liegen die Verhältnisse für das Bindegewebe noch viel verwickelter. Hier gerathen wir auf noch viel grössere Schwierigkeiten, wenn wir uns klar zu werden suchen, welche Resorptionswege sich der eingeführten Flüssigkeit eröffnen. Zum Ersten ist es wohl einleuchtend, dass wir bei dem immerhin doch recht groben Eingriff einer ausgiebigen Injection mittels der Pravazspritze die Flüssigkeit nicht nur in die präformirten Gewebsspalten injiciren, sondern z. Th. auch direct Lymphgefässe verletzen. Dazu kommt auch noch für ein wirklich klares Verständniss die weitere Schwierigkeit, dass unsere Kenntnisse von dem anatomischen Zusammenhang der intercellulären Räume mit den Lymphgefässen keine ganz sicheren sind. Von einem Theil der Autoren wird angenommen, dass die erwähnten Spalten direct mit den Lymphgefässen communiciren. Nach Anderen sollen die Lymphgefässe ein vollständig abgeschlossenes Gefässsystem sein, durch dessen Wände also nach unseren jetzigen Kenntnissen von der Permeabilität der Zellen ein Stoffaustausch nur unter osmotischen Erscheinungen stattfinden kann.

Also: Einerseits mangelnde Kenntniss der anatomischen Verhältnisse, selbst bei normalem Zustande des Gewebes, andererseits die Unmöglichkeit, den mechanischen Insult der Einspritzung richtig abzuschätzen, kommen zusammen, um uns schon bezüglich des einen in Betracht kommenden Resorptionsweges, nämlich für die Lymphgefässe, nicht entscheiden zu lassen, welchen Antheil freie Diffusion, welchen Antheil osmotische Processe daran nehmen.

Im Ganzen werden wir aber wohl nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, dass der directe Contact der injicirten Flüssigkeiten mit der Lymphe, dass also freie Diffusion zwischen beiden keinen grossen Umfang gewinnen, ja dass überhaupt die Lymphe bezüglich der Concentrationsänderungen der injicirten Flüssigkeiten keine wesentliche Rolle spielen wird. Denn gegenüber der grossen Masse der injicirten Flüssigkeit, zumal bei der enormen Ausdehnung des Gewebes, wird der Inhalt der angrenzenden Lymphräume nur eine verschwindend kleine Menge darstellen, auch aus den Gewebszellen selbst werden die Lösungen keine beträchtlichen Mengen Salze oder Wasser herausziehen können.

Ganz anders aber steht es mit den Blutgefässen. Die Blutgefässe durchziehen die Conjunctiva in grosser Zahl. In ihnen strömt das sich stets erneuende Blut. Die grosse Menge Blut, welche auf diese Weise in osmotischen Austausch mit der subconjunctival injicirten Flüssigkeit kommen muss, wird daher sehr wohl im Stande sein, die Concentration derselben erheblich zu beeinflussen. Wir werden demnach kaum irren, wenn wir die im Folgenden mitgetheilten Concentrationsänderungen wesentlich dem Austausch mit dem Blute zuschreiben.

1. Die Concentrationsänderungen subconjunctival injicirter Flüssigkeiten.

Zur Ermittelung der Concentrationsänderungen verwendete ich stets Kochsalzlösungen, denn nur das Kochsalz lässt sich in den kleinen, hier zur Untersuchung kommenden Mengen noch genügend exact durch Titrirung quantitativ bestimmen. So schöne Resultate auch für die Kenntniss der Darmresorption gerade die Verwendung von Zuckerlösungen (O. Cohnheim, 6—9) ergeben hat, weil bei denselben nicht nur das Verschwinden des Zuckers, sondern auch der Eintritt von Kochsalz und anderen Blutsalzen, also der gesammte Stoffaustausch, exact quantitativ ermittelt werden konnte, so musste ich für unseren Fall doch auf eine entsprechende Verwerthung von Zuckerlösungen verzichten; denn in Mengen, die bis auf 15 cg herabgehen, versagt die Titrirung beim Zucker ihre Dienste. Auch für das Kochsalz mag die Anwendung der Titrirung bei so kleinen Quantitäten auf den ersten Blick Befremden erregen. Sie gelingt aber sehr wohl bei Anwendung folgender, eigens den subtilen Verhältnissen angepasster Methode.

Die Lösungen, deren Concentrationsänderung ermittelt werden soll, werden stets in der Menge von 1 ccm unter die Bindehaut injicirt und

nach Ablauf der gewünschten Zeit in der Eingangs geschilderten Weise durch Ausquetschen wieder entnommen. Darauf wird die erhaltene Menge in besonders für diesen Zweck angefertigten Glasröhren gemessen. Ich führe davon zwei Arten. Die eine fasst 1 ccm und ist in 100 Theile eingetheilt, die andere enthält nur $^1/_4$ ccm und weist 125 Theilstriche auf. Die Graduirung der Röhren ist natürlich mittelst Wägung hergestellt. In der zu zweit erwähnten lässt sich die Flüssigkeit mit einer Genauigkeit bis auf 1 cmm (also 1 mg) abmessen. Aus den Röhren wird die Flüssigkeit direct in kleine Bechergläser entleert, die ein wenig Aqua destillata enthalten, und die Röhre mehrmals mit destillirtem Wasser nachgespült. Die Titrirung geschieht dann mit einer Höllensteinlösung, von der 2 ccm 1 mg Na Cl entsprechen und wird mit einer Bürette ausgeführt, die $^1/_{20}$ ccm mit Genauigkeit abzulesen gestattet. Als Indicator habe ich reinstes, einfach chromsaures Kali verwendet.

Auf diese Weise ist es mir gelungen, sogar den Kochsalzgehalt des Kammerwassers, obwohl derselbe nur durchschnittlich 0,75 Proc. (bei einer Flüssigkeitsmenge von nur 20—25 cg) beträgt, ausreichend genau zu bestimmen. Selbst hierbei erreichen die Messungsfehler nur die Höhe von 0,02 bis höchstens 0,04 Proc.

Zur Prüfung der Methode machte ich zunächst folgende Vorversuche. Von einer mittelst Titration auf genau 5 Proc. eingestellten Kochsalzlösung wurde 1 ccm unter die Bindehaut (am todten Thier) injicirt, sofort wieder durch Ausquetschen entnommen und in der eben geschilderten Weise titrirt. Das Resultat war ein überraschend exactes, denn der Na Cl-Gehalt wurde dabei = 4,97 Proc. also kaum vom wirklichen Werthe abweichend gefunden. Beim im Uebrigen ganz analogen Versuch mit Aqua destillata ergab die Titrirung einen Kochsalzgehalt von 0,07 Proc.; letzterer rührt natürlich davon her, dass beim Auspressen der Bindehaut eine geringe Beimengung von Gewebsflüssigkeit nicht zu vermeiden ist. Aus beiden Resultaten aber ist zu ersehen, dass die Methode genügend exact arbeitet.

In der folgenden Tabelle sind nun die Concentrationsänderungen wiedergegeben, welche einerseits Aqua destillata, andererseits 0,8-, 5- und 20 procent. Kochsalzlösung nach Ablauf verschiedener Zeit erleidet.

Tabelle I.

Es	wird	aus					in						
Es	wird	aus		Aqua	destill.		in	10	Min.	eine	0,34	proc.	Na Cl-Lösung
=	=	=		=	=		=	25	=	=	0,78	=	=
=	=	=	einer	0,8	proc.	Na Cl-Lösung	=	15	=	=	0,82	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	30	=	=	0,80	=	=
=	=	=	=	5	=	=	=	5	=	=	3,4	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	15	=	=	2,4	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	25	=	=	1,3	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	35	=	=	1,0	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	45	=	=	0,7	=	=
=	=	=	=	20	=	=	=	20	=	=	9,0	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	30	=	=	5,6	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	80	=	=	2,2	=	=
=	=	=	=	=	=	=	=	120	=	=	1,5	=	=
=		=	=	=	=	=	=	180	=	=	1,15	=	=

Aus dieser Tabelle ersehen wir, dass sowohl hypo- wie hypertonische Lösungen im Laufe der Zeit dem Blutserum isotonisch werden, hingegen isotonische es während der ganzen Resorptionsdauer bleiben. Die gleichmässige Stufenfolge der ermittelten Zahlen, aus deren Reihe auch nicht eine einzige herausfällt, ist wiederum ein neuer Beweis, dass wir den Resultaten unserer Methode trauen dürfen, trotz des ihr anhaftenden Mangels, dass nie die ganze unter der Conjunctiva befindliche Flüssigkeitsmenge zur Untersuchung kommt. Auffallend erscheint bei Betrachtung der Zahlen, dass die Verdünnung der hypertonischen Lösungen, die so rapide beginnt, dann immer langsamer und langsamer wird. Es wird sich Gelegenheit bieten, hierauf noch einmal an späterer Stelle zurückzukommen.

Vorerst aber wollen wir uns der Frage zuwenden: Wie kommen die geschilderten Concentrationsänderungen zu Stande?

2. Die Volumensänderungen subconjunctival injicirter Flüssigkeiten.

Waren unsere vorherigen theoretischen Erörterungen richtig, d. h. fällt wirklich bei den geschilderten Concentrationsänderungen den Blutgefässen die Hauptrolle zu, so werden osmotische Prozesse sich abspielen und sichtbar werden müssen, die dem Verhalten der Gefässwand Kochsalzlösungen gegenüber entsprechen. Das heisst: da wir auf Grund einer grossen Reihe von anderen physiologischen Thatsachen — ich brauche nur auf die Entstehung der Hydrämie nach Injection hypertonischer Lösungen hinzuweisen — wissen, dass die Gefässwand für Wasser leicht, für Kochsalz dagegen relativ schwer durchgängig ist, so werden wir eine schnelle Volumensabnahme bei hypotonischen, eine Volumenszunahme dagegen bei hypertonischen Lösungen zu erwarten haben. Das ist auch in der That der Fall.

Richten wir unser Augenmerk auch nur auf die Volumensänderungen soweit sie der einfachen Beobachtung zugänglich sind, so fällt uns schon auf, dass 1 ccm Aq. dest. unter die Bindehaut gespritzt, ganz rapide an Volumen abnimmt, während bei physiologischer NaCl-Lösung die Verkleinerung der Flüssigkeitsblase viel langsamer vor sich geht. Bei 2 procent. Kochsalzlösung scheint sich zunächst die Menge überhaupt nicht zu verändern, dagegen kommt von 4 procent. Lösung an aufwärts ein deutliches Wachsen der Blase zur Beobachtung, das bei 10 und 20 procent. Lösung zu einer enormen Ausdehnung der ganzen Conjunctiva führt.

Viel interessanter noch gestaltet sich die Beobachtung, wenn

wir uns nicht allein auf Kochsalzlösungen beschränken, sondern noch andere Substanzen zur Untersuchung heranziehen, die in ihrem osmotischen Verhalten der Gefässwand gegenüber untereinander differiren, z. B. Harnstoff, Traubenzucker und Rohrzucker.

Unsere Kenntnisse von der Permeabilität der Gefässwand für diese Stoffe sind freilich zur Zeit noch keine umfangreichen, es liegen meines Wissens bisher nur Beobachtungen von Lazarus-Barlow (3, 4) und Roth (45) vor. Aber diese stimmen im Wesentlichen mit dem überein, was uns die eingehenden Studien von Overton (41—44), Hamburger (22), Hedin (23) u. A. über die Permeabilität der Zellen im Allgemeinen gelehrt haben; und das gemeinsame Ergebniss ist, dass die Durchlässigkeit für Harnstoff eine relativ grosse ist, während dem Eindringen von Salzen und Zuckern [1]) ein erheblicher Widerstand entgegensteht.

Für meine Versuchszwecke stellte ich mir nun Lösungen von Harnstoff, Traubenzucker und Rohrzucker her, die untereinander in vitro isotonisch waren, und zwar wählte ich Concentrationen, die einer 4 procent. NaCl-Lösung gleichkamen. Dass die Substanzen dabei stets nur in chemisch reiner und wasserfreier Form zur Verwendung kamen, braucht kaum ausdrücklich erwähnt zu werden. Die isotonischen Concentrationen berechnete ich vermittelst Interpolation aus einer Reihe von Tabellen des elektrischen Leitungswiderstandes und der Gefrierpunktserniedrigung [2]), also mit voller Berücksichtigung der Dissociation der Elektrolyten. Die Zahlen selbst, die demnach Mittelwerthe darstellen, sind aus der späteren Tabelle zu ersehen.

Indem nun gleiche Mengen von diesen Lösungen (stets 1 ccm) unter die Bindehaut injicirt wurden, ergaben sich Resultate, die in der That den eben geschilderten Permeabilitätsverhältnissen entsprechen. Während die 4 procent. Kochsalzlösung jedesmal ein sehr deutliches Wachsen zeigt, ist dasselbe bei der isotonischen Traubenzuckerlösung schon ein wenig geringer, bei Harnstoff dagegen bleibt es fast völlig aus. Besonders auffallend ist die Erscheinung beim Rohrzucker, denn hier wächst die Blase in einem Grade, wie sonst nur bei 10, ja 20 procent. Kochsalzlösung.

Wir können also auf Grund dieser Beobachtungen allein schon

---

1) Bezüglich der Zucker sei aus den Untersuchungen über die Permeabilität der Einzelzelle noch hervorgehoben, dass Friedenthal (15) die rothen Blutkörperchen für die Doppelzucker noch schwerer durchlässig gefunden hat als für die Monosaccharide.

2) Arrhenius, Abegg, Nernst, Loomis, Raoult u. s. w.

sagen, dass an der Concentrationsänderung der injicirten Lösungen die Blutgefässe jedenfalls wesentlich betheiligt sind, denn die beobachteten Erscheinungen entsprechen nicht einer freien Diffusion, sondern sind der Ausdruck eines osmotischen Drucks. Und zwar verhält sich der osmotische Druck der einzelnen Lösungen nicht so, wie wenn sie sich in vitro unseren künstlichen semipermeablen Membranen gegenüber befänden, sondern er zeigt die gleichen Abweichungen, die auch sonst an lebenden Zellwänden, und speziell an der Gefässwand, zur Beobachtung kommen.

Natürlich mochte ich mich bei den geschilderten Versuchen mit der blossen Schätzung der Volumenszunahmen durch den Augenschein nicht begnügen, sondern wollte wenigstens den Versuch machen, sie genauer zu messen. Ich that das in der Hoffnung, hierdurch weitere Aufschlüsse über die Frage zu bekommen, in welcher Weise sich die osmotischen Ausgleichsprozesse mit dem eigentlichen Resorptionsvorgang combiniren.

Ich bemühte mich also, nach stets gleicher Zeit (30 Minuten post inject.) das jeweilige Quantum der unter der Bindehaut befindlichen Flüssigkeit zu messen. Da beim Ausquetschen, wie schon erst erwähnt, nur etwa die Hälfte des Volumens erhalten wird, so darf die doppelte Menge der erhaltenen Flüssigkeit meines Erachtens als das ungefähr richtige Maass angesehen werden. Diese Zahlen finden sich in der zweiten Columne der folgenden Tabelle.

Tabelle II.

	Menge der unter der Conjunctiva befindlichen Flüssigkeit.		
	1. durch Ausquetschen entleert ccm	2. berechnet (durch Verdoppelung) ccm	3. Total-Volumsvermehrung[1]) ccm
Am todten Thier			
sofort nach Inj. von 1 ccm 0,8 proc. NaCl-Lös.	0,5—0,6	1,0	—
Am lebenden Thier			
30 Min. nach Inj. v. 1 ccm 0,8 proc. NaCl-Lös.	0,15	0,30	1,00
30 = = = = 1 = 2,0 = =	0,25	0,50	1,20
30 = = = = 1 = 5,0 = =	0,58	1,16	1,86
30 = = = = 1 = 10,0 = =	0,74	1,48	2,18
30 = = = = 1 = 20,0 = =	0,70	1,40	2,10
30 Min. nach Inj. von 1 ccm der untereinander in vitro isotonischen Lösungen: 4,0 proc. NaCl-Lösung	0,60	1,20	1,90
7,25 = Harnstofflösung	0,30	0,60	1,30
19,5 = Traubenzuckerlösg.	0,50	1,00	1,70
35,0 = Rohrzuckerlösung	0,90	1,80	2,50

1) Erläuterung der Columne 3 siehe im Folgenden.

Aus den Zahlen dieser zweiten Columne sehen wir, dass die Volumenszunahmen keinesfalls so gross sind, dass sie die in der Tabelle I wiedergegebenen Concentrationsänderungen allein zu erklären im Stande wären. Es verschwinden also nicht unerhebliche Mengen Kochsalz während dieser Zeit aus der subconjunctivalen Flüssigkeit, und diese Mengen sind um so grösser, je concentrirter die Lösungen sind. Zwei Wege sind es, auf denen dies zu Stande kommen könnte. Entweder ist im Verlaufe der halben Stunde ein sehr grosser Theil der hypertonischen Lösungen bis zur Isotonie mit dem Blutserum verdünnt und dann sofort resorbirt worden, oder aber es werden die hypertonischen Lösungen theilweise auch als solche resorbirt, resp. es dringt Kochsalz direct in nicht unbedeutender Menge in die Gefässe.

Die erste Erklärung erscheint von vornherein sehr unwahrscheinlich, denn es müssten dann ganz erhebliche Quantitäten an physiologisch gewordener Kochsalzlösung in einer halben Stunde resorbirt werden können. Nun werden wir aber weiterhin sehen, dass gereizte Gefässe — und gereizt werden dieselben ja durch die hohen NaCl-Concentrationen — nicht schneller, sondern langsamer resorbiren als normale. Es könnte deshalb auch von der bis zur Isotonie mit dem Serum verdünnten Lösung innerhalb einer halben Stunde nicht mehr resorbirt werden, als normaler Weise, d. h. nicht mehr wie 0,70 ccm. Rechnen wir nun auch diese 0,70 ccm noch in die Gesammtmenge mit hinein, wie es in Columne 3 geschehen ist, so würden diese Zahlen — ich möchte sie die totalen Volumensvermehrungen nennen — erst eine Concentrationsverminderung erklären lassen von etwa dem halben Grade der thatsächlich gefundenen.

Dass übrigens wirklich die Zahlen der dritten Rubrik der wahren totalen Volumensvermehrung am nächsten kommen, d. h. dass in der That bei allen Concentrationen innerhalb der halben Stunde stets etwa die gleiche Menge Flüssigkeit resorbirt wird, dafür sprechen folgende Controlversuche.

Es lag der Gedanke nahe, dass es gelingen müsste, an der Verdünnung eines den Injectionsflüssigkeiten zugesetzten Farbstoffes ihre Volumenszunahme direct zu messen. In Betracht kommen konnte hierfür natürlich nur ein Farbstoff, der sich erstlich im Gewebe nicht verändert, zweitens nicht durch Diffusion aus der Lösung schneller verschwindet wie diese selbst, sondern in der Resorption mit ihr etwa gleichen Schritt hält. Am meisten geeignet schien mir deshalb nach einigen Vorversuchen das Hämoglobin. Denn indem ich es zuerst einer 0,8 proc. NaCl-Lösung zufügte, konnte ich feststellen, dass

sich der Hämoglobingehalt während der Resorption der Lösung nicht verändert, und dass auch nach vollständiger Aufsaugung der Flüssigkeit kein Hämoglobin in der Conjunctiva zurückbleibt. Natürlich durfte zum bequemen colorimetrischen Vergleich das Hämoglobin nicht in zu hoher Concentration zugesetzt werden. Ich bediente mich daher einer Stammlösung von nur 5 Theilen defibrinirtem Kaninchenblut in 100 Theilen destillirtem Wasser. Indem ich dieser Lösung 5 und 10 Proc. Kochsalz zusetzte, konnte ich bei den Resorptionsversuchen feststellen, dass, wenn nach 30 Minuten die Lösung wieder entnommen wurde, ihr Hämoglobingehalt bedeutend abgenommen hatte, und zwar bei der 5 proc. Lösung um etwas über ein Drittel, bei der 10 proc. um etwas über die Hälfte. Auf die Volumensänderung bezogen, ergiebt das im ersteren Falle eine Vermehrung auf 1,75, in letzterem auf über 2,00 ccm. Wie man sieht, sind das fast die gleichen Zahlen, die die Columne 3 der Tabelle II für 5- und 10 proc. Lösung aufweist.

Sind wir demnach in unserer Auffassung bestärkt, in diesen Zahlen die wahren Volumensänderungen vor uns zu haben, so ergiebt sich noch zwingender wie vorhin die Schlussfolgerung, dass die Concentrationsverminderung nicht in der Volumenszunahme ihren alleinigen Grund haben kann, sondern dass Kochsalz auch direct aus den Lösungen verschwinden, resp. in hypertonischer Concentration resorbirt werden muss.

Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir auch hier die Blutgefässe als Träger dieser Resorption ansehen. Wissen wir doch durch die schönen Versuche von I. Munk (38), dass die Lymphgefässe garnicht oder nur in sehr unbedeutender Weise an der Resorption krystalloider Substanzen betheiligt sind.

Wenn ich dabei den Ausdruck „Resorption“ anwende, so möchte ich natürlich nicht darunter verstanden wissen, dass eine besondere Resorptionskraft dieses Eindringen des Kochsalzes in die Blutbahn bedingt, denn hier genügen meines Erachtens die physikalisch-chemischen Vorgänge: Diffusion und Osmose noch völlig zur Erklärung. Die Schwierigkeit für eine rein physikalische Erklärung der Resorptionserscheinungen beginnt erst — wie später ausführlich dargelegt werden soll — in dem Momente, wo völlige Isotonie zwischen injicirter Lösung und Blutserum eingetreten ist. Bis dahin können die beobachteten Erscheinungen rein auf osmotischem Austausch zwischen den Flüssigkeiten beruhen, d. h. es geht eben Wasser durch Osmose aus dem Blut in die concentrirtere Kochsalzlösung, und Kochsalz diffundirt aus dieser in das Blut. Ich sage ausdrücklich: die bisher geschilderten Vorgänge können hierin ihre völlige

Erklärung finden. Bestimmt zu entscheiden ist das nämlich nicht. Denn die Menge des in das Blut übertretenden Kochsalzes im Verhältniss zu dem in umgekehrter Richtung wandernden Wasser ist abhängig von dem Grad der Permeabilität der trennenden Wand. Diesen kennen wir aber für die Gefässwand nicht genau. Wir wissen zwar, dass sie sich keineswegs etwa verhält wie unsere künstlichen semipermeablen Membranen; wir wissen aber nicht, wie weit sie sich in ihrem Verhalten einer einfachen Pergamentmembran nähert. Auch an dieser kommen ja schon osmotische Erscheinungen in ähnlicher, nur geringerer Weise zur Geltung. Zahlenmässig ist also nicht auszurechnen, ob die in Tabelle I und II niedergelegten Daten völlig den an einer Gefässwand zu erwartenden osmotischen Processen entsprechen. Auch ein Vergleich zwischen den bei verschieden concentrirten Lösungen erhaltenen Resultaten kann uns zu keinem sicheren Urtheil führen, denn wir wissen nicht, ob nicht unter dem schädigenden Einfluss der hochconcentrirten Lösungen die Permeabilität der Gefässwand für Kochsalz zunimmt. Es wäre dies sehr wohl möglich, da, wie wir im Verlauf des folgenden Abschnitts sehen werden, die Gefässendothelien durch stark hypertonische Lösungen in der That erheblich geschädigt werden.

Also um es noch einmal kurz zusammenzufassen: Wir können nicht mit absoluter Bestimmtheit entscheiden, ob die beobachteten Concentrations- und Volumensänderungen rein auf dem Vorgange der Diffusion und Osmose beruhen. Es wäre immerhin möglich, dass ebenso wie späterhin die isotonisch gewordenen so auch die hypo- und hypertonischen Lösungen, zu einem kleinen Theile wenigstens, als solche resorbirt werden. Dann müssten wir freilich auch hierfür schon zur Erklärung andere Kräfte heranziehen, von denen später, gelegentlich der Besprechung der Serumresorption, die Rede sein soll. Solange wir aber die Möglichkeit haben, noch mit den genannten physikalisch-chemischen Kräften auszukommen, ist es wohl angezeigt, von weiteren Hypothesen Abstand zu nehmen, um so mehr, als wir damit in Uebereinstimmung mit der Auffassung bleiben, die zur Zeit bezüglich analoger Vorgänge, z. B. bei der Bauchfellresorption, die herrschende ist. Denn auch hier führt man m. W. die Concentrationsänderungen der eingeführten Lösungen nur auf Diffusion und Osmose zurück. Eine principiell andere Stellung nimmt in dieser Hinsicht überhaupt nur die Darmresorption ein. Bei dieser weisen allerdings schon die Austauschprocesse solche Abweichungen von denjenigen an todten Membranen auf, dass wir ohne die Annahme einer regulirenden activen Zellthätigkeit nicht auskommen (Cohn-

heim, 6—9). Es sei deshalb noch ausdrücklichst betont, dass die bisher geschilderten Vorgänge im subconjunctivalen Gewebe vollständig denjenigen entsprechen, die bei der Einführung von Lösungen in seröse Höhlen beobachtet worden sind.

Nach dem Gesagten möchte es vielleicht zweckmässig erscheinen, solange es sich um osmotische Austauschprocesse handelt, überhaupt noch nicht von „Resorption" zu sprechen. Aus principiellen Gründen wäre ja eine klare Trennung der Begriffe unzweifelhaft von Vortheil. Aber einerseits werden, wie wir gesehen haben, durch die beschriebenen osmotischen Vorgänge bei hypertonischen Lösungen nicht unerhebliche Quantitäten gelöster Substanz in die Blutbahn übergeführt — bei Substanzen, die normaliter nicht im Blut enthalten sind, sogar fast die gesammte Menge —; es widerspräche also der landläufigen Bezeichnung, wenn man dies nicht eine Resorption nennen wollte. Andererseits könnte das Missverständniss entstehen, als wolle man durch Aufrichtung einer solchen Scheidewand gänzlich die Discussion über eine Theorie abschneiden, die alle Resorptionsvorgänge auf osmotische Processe zurückführt. Nun wird sich gerade bei der Erörterung dieser Theorie, sowie überhaupt im Verlaufe der beiden folgenden Abschnitte so ganz von selbst eine sachliche Trennung zwischen den osmotischen Erscheinungen und dem „eigentlichen" Resorptionsvorgang ergeben, dass wir vor der Hand, glaube ich, ruhig auf eine Unterscheidung durch Namen verzichten können, deren genaue Definition Schwierigkeiten bereiten würde.

3. Die Resorptionsdauer subconjunctival injicirter Lösungen.

Es erschien natürlich von grosser Wichtigkeit, die Zeiten zu ermitteln, die jedesmal bis zur völligen Resorption der injicirten Flüssigkeiten nöthig sind. Aber auch hierbei stösst man auf grössere Schwierigkeiten, als sich zuerst vermuthen lässt. Abgesehen davon, dass die Resorption bei den einzelnen Thierindividuen eine verschiedene zu sein scheint, hängt nämlich die Resorptionsfähigkeit der Conjunctiva nicht unwesentlich von dem jeweiligen Zustande ihrer Gefässe ab. Wie ich feststellen konnte, kann sich die Resorption eines Cubikcentimeters 0,8 proc. NaCl-Lösung bis auf das Doppelte der gewöhnlich dazu erforderlichen Zeit verzögern, wenn man vorher durch leichtes Bestreichen mit einem feinen Haarpinsel die Gefässe hyperämisch gemacht hat. Nun ist es bekannt, dass bei den Stallthieren ein ganz geringer Grad von Conjunctivitis nicht zu den Seltenheiten gehört. Ausserdem ist aber auch der Zeitpunkt,

wo alle Flüssigkeit resorbirt ist, nicht leicht zu bestimmen; denn die Hyperämie sowie die leichte Schwellung der Conjunctiva, die selbst nach der Injection isotonischer Lösungen in Folge der Gewebsdehnung zurückbleibt, macht die Unterscheidung recht schwierig, ob noch Spuren von Flüssigkeit vorhanden sind oder nicht.

Es sind deshalb die in der folgenden Tabelle wiedergegebenen Zahlen nur Annäherungswerthe, aber da sie auf dem Wege des Vergleichs aus einer grossen Reihe von Versuchen zusammengestellt sind, dürfen sie als genügend maassgebend betrachtet werden.

Tabelle III.

1 ccm Aqua destillata	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	$^1/_2$—$^3/_4$	Std.
1 ccm 0,8 proc. NaCl-Lösg.	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	$2^1/_2$—3	Std.
1 ccm 2,5 proc. NaCl-Lösg.	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	5	Std.
1 ccm 4,0 proc. NaCl-Lösg.	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	$7^1/_2$	Std.
1 ccm 5,0 proc. NaCl-Lösg.	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	9	Std.
1 ccm 10,0 proc. NaCl-Lösg.	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	15	Std.
1 ccm 20,0 proc. NaCl-Lösg.	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	20	Std.

1 ccm der untereinander isotonischen Lösungen	4,0 proc. NaCl-Lösung	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	$7^1/_2$	Std.
	7,25 proc. Harnstofflösung	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	$2^1/_2$	Std.
	19,5 proc. Traubenzuckerlösg.	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	$6^1/_2$	Std.
	35,0 proc. Rohrzuckerlösung	ist	vollständig	resorbirt	nach	ca.	7	Std.

1 ccm Serum (vom Kaninchen) ist vollständig resorbirt nach ca. 12 Std.

Wir sehen aus der Tabelle, dass die Resorptionsverzögerung hypertonischer Lösungen keineswegs nur die Folge der mehr oder minder grossen Volumenszunahme ist. Vielmehr übertrifft sie dieselbe bei Weitem. Denn wenn wir berücksichtigen, dass eine 5 proc. NaCl-Lösung z. B. nach 30 Minuten schon fast zu einer physiologischen geworden ist (vergl. Tab. I) und zu dieser Zeit nur ein Volumen von wenig mehr als 1 ccm hat (vgl. Tab. II), so müsste nicht eine Resorptionsdauer von 9 Stunden, wie in Wirklichkeit, sondern nur eine von etwa 4 Stunden zu erwarten sein. Noch auffallender wird dieses Zurückbleiben der Resorption bei den concentrirten NaCl-Lösungen. Hingegen nimmt es auf der anderen Seite Wunder, dass die Harnstofflösung, deren Volumenszunahme doch nicht so bedeutend hinter der des Kochsalzes zurücksteht, so enorm viel schneller resorbirt wird, wie die Kochsalzlösung, ja dass sogar die Rohrzuckerlösung, deren Volumensvermehrung doch die ausgiebigste ist, der Kochsalzlösung in der Resorptionszeit noch ein wenig voransteht. Es ist geradezu erstaunlich zu beobachten, wie schnell mit einem Male die Conjunctiva mit der Rohrzuckerlösung fertig wird, nachdem diese Anfangs so enorm an Umfang zugenommen hat.

Will man diese Resultate deuten, so ist, glaube ich, am annehmbarsten, den Grund der verzögerten Resorption in dem Reizzustand der Gefässe zu sehen. Denn dieser ist bei den hochconcentrirten Kochsalzlösungen am stärksten, während Harnstoff, ja selbst die Zucker einen viel geringeren Reiz ausüben. Auffallend ist allerdings, dass demnach die Reizwirkung der Lösungen ihrem osmotischen Wasseranziehungsvermögen nicht parallel zu gehen scheint.

In dem Anhang zu dieser Abhandlung wird sich Gelegenheit geben, auf diesen Punkt noch näher einzugehen. Hier möchte ich nur so viel bemerken, dass mir der Eiweissgehalt der ausgequetschten Flüssigkeit ein Anhaltspunkt für den Grad der jeweiligen Reizung zu sein scheint. Dieser Eiweissgehalt, der bei sofort wieder entnommener physiologischer Kochsalzlösung nur 0,05, nach $^1/_2$ Stunde bei derselben nur 0,2 Proc. beträgt, steigt bei den höher concentrirten Kochsalzlösungen auf 1—1,5 Proc., wohingegen er sich bei der Harnstofflösung auf 0,3, ja selbst bei der Rohrzuckerlösung auf 0,5 Proc. hält. Es mag hier eingeschaltet werden, dass auf diesem Eiweissaustritt möglichen Falls das Nachlassen der Verdünnungsgeschwindigkeit beruht, auf das wir Eingangs aufmerksam machten.

Es lag nun natürlich nahe, den Versuch zu machen, ob die Läsion der Gefässe, die wir als die Ursache der verzögerten Resorption angesehen haben, auch auf anderem Wege zu erzeugen ist und dann das gleiche Resultat zur Folge hat. Für die mechanische Reizung trifft das in der That zu, wie ich soeben an einem Versuch zeigen konnte. Dagegen habe ich mich vergeblich bemüht, die schönen Untersuchungen O. Cohnheim's über die Schädigung der Darmepithelien und des Peritonealendothels durch Fluornatrium oder der Capillarendothelien durch Arsenik auch auf die Conjunctiva auszudehnen. Weder der Zusatz von Fluornatrium noch, was bemerkenswerther ist, von Acid. arsenic. war im Stande, die Resorption von physiologischer Kochsalzlösung wesentlich zu verlangsamen.

Musste es also auch aufgegeben werden, näher in das Wesen der Störung einzudringen, so erscheint mir das Eine doch sicher, dass sich die Resorptionsverlangsamung in den vorhin geschilderten Fällen nicht durch die blosse Combination der osmotischen Processe mit dem Resorptionsvorgang erklären lässt, sondern dass dieser selbst dabei Noth gelitten haben muss.

Indem wir dies feststellen, muss uns naturgemäss eine Frage nahetreten, die sich dem Leser im Verlaufe der bisherigen Erörterungen gewiss schon mehrmals aufgedrängt hat, nämlich die

Frage: Was denn unter dem eigentlichen Resorptionsvorgang zu verstehen sei, auf welchen Kräften derselbe beruhe?

Wenn ich mich in dem folgenden Abschnitt mit dieser Frage beschäftigen will, so brauche ich für den Kenner der Resorptionsfrage nicht voraus zu bemerken, dass ich keine Antwort werde geben können, sondern mich darauf beschränken muss, verschiedentliche Möglichkeiten zu ventiliren. Denn nirgends, wo man auch bisher die Resorption studirt hat, ist man im Stande gewesen, eine wirkliche Erklärung dieses wichtigen Lebensvorganges zu geben.

4. Die bei der interstitiellen Resorption in Betracht kommenden Kräfte.

Ging schon aus den Ergebnissen des vorigen Abschnittes mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Resorption durch Diffusion und Osmose zwar beeinflusst wird, aber keinesfalls allein auf diesen Kräften basirt, so wird uns dies noch überzeugender, sobald wir unser Augenmerk auf die letzte Rubrik der Tabelle III richten, in der wir die Resorption von Serum vermerkt finden.

Schon das schnelle Verschwinden von isotonischen Salzlösungen hat früher den Autoren, die es an Darm- und Bauchhöhle beobachteten (wir konnten es ja vorhin auch für die Conjunctiva bestätigen), Schwierigkeiten gemacht, wenn anders sie für den Resorptionsprocess nur die Kräfte Diffusion und Osmose heranziehen wollten. Denn wie sollte bei völliger Isotonie zwischen Serum und der zu resorbirenden Flüssigkeit eine Volumensabnahme der Letzteren durch die genannten Kräfte zu Stande kommen? Nur wenn man der Auffassung von Starling (47—50), und Cohnstein (10—13) folgen will, die in dem angeblich starken osmotischen Druck des Serumeiweisses die Ursache der Resorption sehen, eröffnet sich auch hier eine neue Möglichkeit für eine rein physikalische Erklärung.

Gegen diese Theorie ist aber meines Wissens schon mehrfach, und ich denke, mit Recht Einspruch erhoben worden, da dem Eiweiss als einem Colloid und entsprechend seinem hohen Moleculargewicht überhaupt nur eine minimale osmotische Kraft zukommen kann. Doch ist es nicht meine Aufgabe, diese rein physikalisch-chemische Frage einer Kritik zu unterziehen. Ich möchte hier vielmehr nur mit ganz besonderem Nachdruck darauf hinweisen, dass ich durch Versuche festgestellt habe, dass Serum der gleichen Thierart in ausgiebiger Weise von der Conjunctiva resorbirt wird. Freilich deutlich langsamer wie physiologische Kochsalzlösung, aber nicht

in einem Maasse, dass sich daraus etwa eine unüberbrückbare Differenz im Resorptionsmodus ergäbe. Wird doch in 12 Stunden die Conjunctiva mit der Resorption der nicht unerheblichen Menge von 1 ccm Serum fertig. Es ist dies ja kein principiell neues Factum, denn auch für die Bauchhöhle ist die Resorption von Serum zweifellos erwiesen worden (Orlow [40]). Da aber trotzdem die Cohnstein-Starling'sche Theorie noch viele Anhänger hat, so glaube ich doch nachdrücklich auf den Widerspruch aufmerksam machen zu müssen, der sich ihr in dem Factum der Serumresorption erhebt. Denn aus demselben geht m. E. mit Sicherheit hervor, dass, wenn auch die osmotischen Differenzen zwischen Blut und Injectionsflüssigkeit die Resorption der Letzteren erheblich zu beeinflussen im Stande sind, sei es im Sinne der Beschleunigung oder der Verlangsamung, sie keinesfalls die Ursache des Resorptionsvorganges selbst sein können.

Fragen wir also: Welches ist denn nun die eigentliche ihm zu Grunde liegende Triebkraft?

Für Darm und seröse Höhlen scheint es, als könne man ohne die Annahme einer activen Zellthätigkeit nicht auskommen, wenn man nicht grob physikalischen Druckkräften, wie dem intestinalen Druck, die Hauptleistung beimessen will, was aber wiederum in anderen, hier nicht näher zu erörternden Umständen seine Schwierigkeit hat.

Anders dagegen liegt es in unserem Falle bei der Conjunctiva. Denn da unsere Kenntnisse selbst von den im normalen Gewebe zur Geltung kommenden Druckkräften nur sehr unvollkommene sind — die Schwierigkeiten erhellen zur Genüge aus Landerer's schöner Abhandlung über die Gewebsspannung (34) — so sind wir zur Zeit natürlich noch garnicht im Stande, zu ermessen, welche Steigerung der Gewebedruck durch die rein mechanische Dehnung des Gewebes bei der Injection erfährt. An sich also wäre es, meine ich, nicht ausgeschlossen, dass die Elasticität des Gewebes, sein Bestreben, in den normalen Zustand zurückzukehren, die Flüssigkeit in die abführenden Bahnen hineinpresst. Zwar spricht die Verzögerung der Resorption durch Reizung der Gefässe hiergegen. Aber wer will sicher entscheiden, ob es nicht Exsudation aus den Gefässen ist — die Conjunctiva neigt ja bekanntlich sehr leicht zur Chemosis, — was die Verlangsamung bedingt. Bedenken wir zudem noch, dass unsere Kenntniss der Abführwege, wie schon Eingangs erwähnt, keine genügende ist, und dass die Hauptbetheiligung der Blutgefässe nur aus einer immerhin kleinen Anzahl von Versuchen abgeleitet wird,

so müssen wir uns wohl zur Zeit entschliessen, in dieser Frage noch ein „non liquet" auszusprechen [1]).

Nur das Eine scheint also gesichert, dass die chemisch-physikalischen Kräfte nicht die Quelle der Resorption sind. Man müsste denn, wie Starling, für die Resorption der Eiweisskörper ganz andere Bahnen annehmen wollen als für Wasser und Krystalloide. Aber auch dann müssten eiweisshaltige Flüssigkeiten erst vom Eiweiss befreit werden, ehe die fragliche osmotische Kraft des Serums ihr Wasser und ihre Salze in die Blutbahn hineinzuziehen im Stande wäre. Solche Annahmen tragen aber ihre Unmöglichkeit wohl schon in sich.

Den Leser, wenn er die Geduld gehabt, meinen Ausführungen bis hierher zu folgen, wird das gleiche unbefriedigende Gefühl be-

---

1) Man könnte vielleicht erwarten, dass ähnlich, wie für die Darmresorption, so auch hier Versuche am todten, bezw. überlebenden Thier weitere Aufschlüsse darüber geben könnten, wo die Grenze zwischen den osmotischen Vorgängen und dem fraglichen eigentlichen Resorptionsprocess liegt. Ich will deshalb nicht unerwähnt lassen, dass ich solche Versuche angestellt habe, dass sie mir aber aus folgenden Gründen wenig Werth zu haben scheinen. Macht man nämlich die Injectionen am frisch getödteten Thier, ohne für künstliche Circulation zu sorgen, so kann natürlich der osmotische Austausch mit der geringen Menge Blut, die noch in den Gefässen stagnirt, nur von ganz minimalem Umfang sein. Hierfür tritt aber ein stärkerer Austausch zwischen der injicirten NaCl-Lösung und den intraocularen Flüssigkeiten ein, derart, dass das Auge ganz weich wird, Salzkatarakt entsteht, ja der Bulbus schliesslich ganz collabirt. Für die uns interessirende Frage kommt also hierbei nichts heraus. Aber auch wenn man den wesentlichsten Mangel des eben geschilderten Versuches dadurch zu beseitigen sucht, dass man das Gefässsystem mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung durchspült, so ist damit nicht viel gewonnen. Denn jetzt kann man zwar beobachten, dass die Flüssigkeitsblase (z. B. bei 5proc. NaCl-Lösung) viel stärker wächst als an lebenden Thieren; aber es würde verfehlt sein, wenn man annehmen wollte, dass der Grund hierfür nur in dem Erlöschen einer besonderen Resorptionskraft liegen könne. Ist es doch bekannt, dass die Capillaren bei derartigen Durchspülungsversuchen sehr schnell durchlässig werden, ganz besonders aber gerade die der Conjunctiva. Die Chemosis ist ja eines der ersten Zeichen des beginnenden allgemeinen Anasarcas. Die stärkere Volumenszunahme dürfte daher rein die Folge der grösseren Durchlässigkeit der absterbenden Gefässe für Wasser sein. So lange die Gefässe aber noch nicht abgestorben sind — der Termin liesse sich ja dadurch herausschieben, dass man defibrinirtes Blut als Durchspülungsflüssigkeit verwendete —, dürfte man ihnen auch noch alle activ resorbirenden Fähigkeiten zuschreiben. Sämmtliche Versuche scheitern demnach an dem Umstande, dass, solange die Gefässe noch normal sind, ein solches Thier bezüglich der Resorption wie ein lebendes zu betrachten ist, mit dem Moment des Absterbens sich aber nicht nur die Resorption, sondern auch der osmotische Austausch in Folge der grösseren Permeabilität für Wasser ändert.

fallen, wie mich beim Rückblick auf die bisherigen Ergebnisse. Denn wie gering sind dieselben! Lassen sie sich doch in dem einen Satze zusammenfassen: dass es sich herausgestellt hat, dass Diffusion und Osmose zwar die Resorption zu beeinflussen im Stande sind, aber nicht ihre eigentlichen ursächlichen Kräfte darstellen.

Das ist wenig. Aber in Anbetracht des Umstandes, dass selbst dieses wenige, für die Resorption in Darm und serösen Höhlen schon Sichergestellte, für die interstitielle Resorption noch nicht bestätigt war, und dass die Conjunctiva, die meines Erachtens einzig und allein die Möglichkeit zu einer solchen Untersuchung bot, bisher bezüglich der Resorption noch eine Terra incognita war, ist es vielleicht gerechtfertigt gewesen, meine Versuche in so ausführlicher Form wiederzugeben. Auch dürfte es unter Umständen schon nicht ganz ohne Werth sein, einmal die Grenzen klarzulegen, die uns zur Zeit noch in der Erkenntniss eines so wichtigen physiologischen Problems gesteckt sind.

Anhang.

Ueber die Beziehung zwischen der Reizwirkung gewisser Lösungen und ihren osmotischen Eigenschaften.

Im Verlaufe der voranstehenden Abhandlung hatten wir schon einmal Veranlassung, kurz die Frage zu berühren, ob den bei den Injectionen verwendeten Substanzen eine specifische Reizwirkung innewohnt, nämlich, als es galt, zu erklären, warum bei unseren Versuchen die Resorptionsdauer nicht ganz in Uebereinstimmung mit den aus den Volumenszunahmen berechneten Werthen gefunden wurde. Schon an jener Stelle sprachen wir die Vermuthung aus, dass der Resorptionsvorgang ausser durch die osmotischen Ausgleichsprocesse noch durch eine Reizwirkung der Lösungen complicirt werde, die zwar im Wesentlichen in ihrem osmotischen Verhalten gegenüber den Zellen begründet sei, aber doch nicht in völliger Parallelität dazu stände. Eine solche Annahme konnte natürlich auf Grund der erwähnten Versuche allein noch nicht als genügend gesichert gelten; auch forderte der Gang der Gesammtuntersuchung, deren wesentliches Ziel ja gerade die Analyse der Reizwirkung der subconjunctivalen Injectionen sein sollte, an sich schon weitere experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung.

Wenn ich das Resultat derselben hier noch anhangsweise mittheile, so geschieht es, weil ich glaube, dass ihnen eine gewisse principielle Bedeutung zukommt. Steht doch die Frage der osmo-

tischen Eigenschaften der Zelle und ihrer Bedeutung für Physiologie und Pathologie zur Zeit im Mittelpunkte des Interesses. Zuerst von Overton (41—44), dann von einer grossen Zahl anderer Forscher sind eingehende Untersuchungen darüber angestellt worden, in welchem Grade die verschiedensten Stoffe die Fähigkeit besitzen, in die Zelle einzudringen. Es haben sich aus der Kenntniss dieser bisher noch wenig beachteten Seite auch für das Verständniss der pharmakologischen Wirkungsweise mancher Stoffe ganz neue Aufschlüsse ergeben. Aber wie sich zu dem in Rede stehenden osmotischen Verhalten die Reizwirkung der einzelnen Substanzen verhält, das ist meines Wissens noch niemals zu ermitteln versucht worden. Und doch ist es nicht ganz ohne Bedeutung. Denn sobald die Stoffe nicht nur die einzelne Zelle, sondern complicirte Gewebe oder Organe treffen, was ja bei höher organisirten Lebewesen immer der Fall sein muss, wird sich ihre Wirkung nicht nur auf die Applicationsstelle beschränken, nicht nur in einer Schädigung der direct betroffenen Zellen bestehen, sondern es wird durch Mitleidenschaft der die Gewebe und Organe überall durchziehenden Nerven zu weitergehenden Wirkungen kommen. Diese sind es aber gerade, die wir im Allgemeinen unter der Bezeichnung „Reizwirkung“ verstehen. Denn in ihnen wird uns der Reiz erst bemerkbar; und zwar in zweierlei Weise. Einmal wird er fühlbar als Schmerz, zweitens sichtbar als Reactionserscheinung an den Gefässen (Hyperämie und Exsudation). An diesen beiden Momenten: Erregung der sensibeln und Erregung der vasomotorischen Nerven können wir allein die Stärke eines Reizes messen, und ihnen werden wir daher unsere Aufmerksamkeit zuzuwenden haben, wenn wir jetzt die Reizwirkung der verschiedenen Lösungen ermitteln wollen.

Was zuerst die Reflexwirkung auf die Gefässe anbetrifft, so bietet uns wiederum das Auge zufällig ein ganz besonders günstiges Versuchsobject. Denn nirgends sonst am Körper sind wir im Stande, den Grad der Hyperämie so gut zu messen wie hier. Nicht an der Conjunctiva. Denn wären wir auf diese allein beschränkt, so könnten wir nicht weiter als etwa zu folgenden Feststellungen kommen:

Injicirt man untereinander isotonische Lösungen von Harnstoff, Traubenzucker, Rohrzucker und Kochsalz (= 2 oder 4 Proc. NaCl), so ist die Hyperämie der Conjunctivalgefässe bei der Harnstofflösung am schwächsten, bei der Kochsalzlösung am stärksten.

Das ist nur ein subjectives Beobachtungsresultat, nicht messbar, nicht in Zahlen auszudrücken. Daten von ganz anderer Genauigkeit

dagegen liefert uns die Untersuchung des Kammerwassers. Ehe ich sie tabellarisch mittheile, sei es jedoch gestattet, mit ein paar Worten auf das Wesen der Kammerwasserproduction einzugehen, soweit es zum Verständniss des Folgenden erforderlich erscheint.

Der Humor aqueus wird sowohl im normalen wie in jedem pathologischen Zustand des Auges wesentlich vom Ciliarkörper abgesondert. Wenn die Iris sich auch vielleicht zu einem kleinen Theil an der Kammerwasserproduction betheiligt, so hat das für unsere Versuche keine Bedeutung, weil jedenfalls keine Differenz zwischen dem Secret der Iris und dem des Ciliarkörpers besteht[1]). Wir werden deshalb im Folgenden nur von den Ciliarkörpergefässen als der Quelle des Kammerwassers reden.

Das Kammerwasser völlig normaler Augen ist eine dem Blutserum isotonische Salzlösung, die jedoch von dem Eiweiss des Serums nur minimale Spuren enthält. Wie man durch Vergleich mit Serumverdünnungen feststellen kann, beträgt der Eiweissgehalt nur etwa 0,025 Proc.[2]). In dieser Beschaffenheit des Kammerwassers tritt aber — und das ist für unsere Versuche das Wichtige — sofort eine Aenderung ein, sobald der Zustand der Gefässe ein abnormer wird. Nicht nur directe Reizung der Vasomotorenstämme, d. h. des Halssympathicus oder des Trigeminus, bewirken eine Verminderung resp. Vermehrung des Eiweissgehaltes, sondern jeder Reiz, der das Auge trifft, ruft eine reflectorische Hyperämie des Ciliarkörpers und damit einen mehr oder minder starken Eiweissaustritt hervor. Die höchsten Grade, die der Eiweissgehalt erreichen kann, betragen 1,5 bis 2,0 Proc.; dann gerinnt das Kammerwasser auch spontan in Folge des gleichzeitigen Fibringehaltes. Das ist z. B. nach der Punction der vorderen Kammer der Fall, wo durch die plötzliche Druckentlastung der Gefässe eine enorme Hyperämie hervorgerufen wird. Zwischen den genannten Grenzwerthen aber giebt es alle Uebergänge, je nach der Stärke des Reizes, der das Auge trifft.

Für die subconjunctivalen Injectionen habe ich nun nachweisen können, dass sie auch einen solchen Reiz für das Auge darstellen, und zwar nicht etwa dadurch, dass ein Theil der injicirten Substanzen in's Auge eindringt, sondern dass sich auf dem Wege des Reflexes von den gereizten Nerven der Conjunctiva der Reiz auf

1) Auf anderslautende, neuerdings in der ophthalmologischen Literatur aufgetauchte Ansichten kann ich an dieser Stelle nicht näher eingehen, sondern muss mir ihre Widerlegung für eine andere Gelegenheit vorbehalten.

2) Cf. K. Wessely, „Experimentelle Untersuchungen über Reizübertragung von einem Auge zum andern." v. Gräfe's Archiv f. Ophthalmol. Bd. L.

die Ciliarkörpergefässe überträgt. Wie ich zu der Feststellung dieser Thatsache gekommen bin, das hier ausführlich darzustellen, würde zu weit führen. Nur in aller Kürze seien die beweisenden Versuche wiedergegeben.

Erstlich konnte ich zeigen, dass von den subconjunctival injicirten Substanzen nur so geringe Mengen in's Innere des Auges eindringen, dass es an sich unwahrscheinlich erscheint, dass sie dort eine local reizende Wirkung entfalten. Aber es lässt sich auch durch Versuche direct beweisen, dass das nicht der Fall ist. Bringt man nämlich kleine Mengen der Substanzen, — es geschieht dies mit einer hier nicht näher zu beschreibenden besonderen Vorrichtung — in die vordere Kammer oder den Glaskörper, so kann man höhere

E NaCl
% %
1,0 V
0,9
0,8 IV
0,7
0,6 III
0,5
0,4 II
0,3
0,2 I
0,1

0 10 20 30 40 50 60 10 20 30 40 50 60 10 20 30 40 50 60 10 20 30 40 50 60 10 20 30 40 50 60 Min.
I II III IV V Stdn.

—— NaCl-Gehalt der subconj. Flüssigkeit in Procent.
---- Eiweissgehalt des Kammerwassers in Procent.

Concentrationen von ihnen im Augeninneren erzeugen als bei den subconjunctivalen Injectionen, ohne dass es zu den dort beobachteten Reizwirkungen, d. h. dem vermehrten Eiweiss- und Fibrinaustritt aus den Gefässen, kommt. Hierdurch ist m. E. schon ausreichend erwiesen, dass die Wirkung der subconjunctivalen Injectionen auf den Ciliarkörper eine reine Reflexwirkung ist. Aber auch noch eine weitere Forderung, die sich aus dieser Auffassung ergiebt, lässt sich experimentell bestätigen. Handelt es sich um einen von der Conjunctiva ausgehenden Reflex, so muss nämlich die Wirkung in dem Momente abklingen, wo die subconjunctivale Flüssigkeit bis zur Isotonie mit dem Blutserum verdünnt ist. Das ist auch wirklich der Fall. Wie obenstehende kleine Curvenzeichnung zeigt, nimmt der Eiweissgehalt des Kammerwassers von dem Augenblicke an ab, wo die Anfangs 5 proc. Kochsalzlösung zu einer physiologischen geworden ist.

Aus diesen hier absichtlich nur kurz skizzirten Versuchen ist zu ersehen, dass die Eiweissvermehrung im Kammerwasser nicht die Folge des Eindringens der Substanzen in's Augeninnere, sondern rein ein von dem localen Reiz in der Conjunctiva ausgelöster Reflex ist. Das ist für die uns beschäftigende Frage von grösster Wichtigkeit. Denn wäre das Erstgenannte der Fall, so könnte man sagen, dass der mehr oder minder starke Eiweissgehalt des Kammerwassers nur der Ausdruck des stärkeren oder geringeren Eindringens der verschiedenen Substanzen in die vordere Kammer sei. Das hätte aber wenig Bedeutung, da es sich bei diesem Eindringen, wie schon einmal auseinandergesetzt, wohl wesentlich um freie Diffusion durch Spalträume handelt. So aber wissen wir, dass die Höhe des Eiweissgehaltes im Humor aqueus den reinen Ausdruck der in loco entfalteten Reizwirkung der Lösungen darstellt. Wir haben also in ihm wirklich einen Maassstab für die Stärke des Reizes, den die Lösungen in den Concentrationen entfalten, wie sie jeweils zur Injection verwendet werden.

Im Vergleich zu diesen nothwendigen Vorerörterungen kann nun die Wiedergabe der Resultate verhältnissmässig kurz ausfallen, denn die folgende Tabelle, in der sie niedergelegt sind, bedarf nur weniger Worte zur Erläuterung.

Eines Umstandes muss vorerst noch kurz gedacht werden. Wie immer bei Thierexperimenten, so fallen auch hier die Versuche nicht mit mathematischer Sicherheit aus. Erstlich reagirt nicht jedes Thier gleich, zweitens setzt der Eingriff der subconjunctivalen Injection schon an sich einen Reiz, der ab und zu auf das Resultat von Einfluss sein kann. Es haben sich also nicht absolut einheitliche Zahlen ergeben, und ich habe es deshalb für zweckmässig gehalten, in der Tabelle die Grenzwerthe anzugeben, d. h. jedes Mal den niedrigsten und höchsten Eiweissgehalt, den ich bei den betreffenden Lösungen in zahlreichen Versuchen gefunden habe. Trotz der erwähnten Schwankungen sind die Resultate eindeutig genug. (Siehe Tabelle IV auf folgender Seite.)

Wir sehen, dass unter den homotonischen Lösungen wiederum die Harnstofflösung mit der geringsten Reizwirkung obenan steht, dann folgt Traubenzucker, Rohrzucker, erst hinter diesem das Kochsalz, und die stärkste Wirkung sehen wir endlich bei Jodnatrium und Jodkalium.

Im Grossen und Ganzen scheint also eine gewisse Parallelität zu dem osmotischen Verhalten der Substanzen vorhanden zu sein, aber doch, wie schon einmal ausgesprochen, keine vollständige. Denn bei der Volumenszunahme der Flüssigkeitsblase sahen wir den

Tabelle IV.

Eiweissgehalt des Humor aqueus nach subconjunctivaler Injection von 1 ccm folgender untereinander in vitro isotonischer Lösungen:

= 2 Proc. NaCl	Eiweissgehalt des Humor aqueus in Proc.[1]	= 4 Proc. NaCl	Eiweissgehalt des Humor aqueus in Proc.
Harnstoff 3,75 Proc. . . .	0,025—0,05	Harnstoff 7,25 Proc. . .	0,04—0,1
Traubenzucker 10,5 Proc. .	0,03 —0,2	Traubenzucker 19,5 Proc. .	0,1 —0,5
Chlornatrium 2 Proc. . . .	0,3 —0,4	Chlornatrium 4 Proc. . .	0,8 —1,0
Jodnatrium 5,25 Proc. . .	0,5	Jodnatrium 10,5 Proc. . .	1,0 —1,5
Jodkalium 5,8 Proc. . . .	0,5	Jodkalium 11,6 Proc. . .	1,0 —1,5
Rohrzucker 18,5 Proc. . .	0,1 —0,3	Rohrzucker 35 Proc. . .	0,4 —0,75

(Geordnet nach der osmotischen Kraft gegenüber der Gefässwand.)

Traubenzucker nur wenig hinter dem Kochsalz zurückstehen, den Rohrzucker aber das Kochsalz sogar noch übertreffen. Hier ist also eine Differenz: während der Rohrzucker die grösste osmotische Kraft gegenüber den Gefässen entfaltet, ist seine Reizwirkung im Verhältniss dazu gering, auch der Reiz des Traubenzuckers bleibt hinter seiner osmotischen Wirkung zurück.

Interessant erscheint, dass das Jodnatrium stärker reizend wirkt wie die entsprechende Chlorverbindung. Es mag dabei daran erinnert werden, dass Hoeber (27, 28) auch eine grössere Durchlässigkeit der Darmwand für die Chlor-Ionen als für die Jod-Ionen hat beobachten können.

Nach diesen Ergebnissen war es nun von grösstem Interesse, festzustellen, wie sich die zweite Aeusserung des Reizes, die Schmerzwirkung der gleichen Lösungen, verhält. Das konnte natürlich nur am eigenen Körper erprobt werden. Warum ich dazu nicht das Auge, sondern die Haut wählte, bedarf wohl keiner weiteren Begründung. Ich legte mir am Arm an einer kleinen Stelle durch Abtragung eines Thiersch'schen Läppchens das Corium frei und tropfte nun auf die so gebildete Wundfläche die einzelnen Lösungen auf, nachdem ich sie bis auf Körpertemperatur erwärmt hatte. Hierbei ergab sich, dass von den vier Lösungen (Harnstoff, Traubenzucker, Rohrzucker und Kochsalz), mochten sie einer 4- oder auch einer 2 proc. NaCl-Lösung isotonisch sein, jedes Mal nur die Kochsalzlösung eine Schmerzempfindung auslöste. Das ist, glaube ich, ein ganz bemerkenswerthes Resultat. Denn es ist überraschend, dass

1) Zur Eiweissreaction wurde Esbach'sches Reagenz verwendet; die Bestimmung des Procentgehaltes geschah durch Vergleichung mit Serumverdünnungen von bekanntem Eiweissgehalt.

eine 35 proc. Rohrzuckerlösung, also eine Lösung, die ein enormes Wasseranziehungsvermögen gegenüber den Gefässen und wohl auch den Zellen im Allgemeinen besitzt, so gut wie gar keine Empfindung hervorruft, während schon die 2 proc. Kochsalzlösung ein ganz intensives schmerzhaftes Brennen verursacht.

Vergleichen wir das Ergebniss der beiden Versuchsreihen miteinander, so sehen wir, dass Schmerzerregung und Reflexwirkung auf die Gefässe einander soweit parallel gehen, dass man wohl von einer einheitlichen Reizwirkung sprechen kann. Die Uebereinstimmung mit dem osmotischen Verhalten der Lösungen ist dagegen keine so vollständige, dass wir berechtigt wären, die Ursache der Reizwirkung wirklich nur in dem Wasseranziehungsvermögen der Substanzen zu sehen. Zwar könnte man die hier störenden Differenzen dadurch zu beseitigen versuchen, dass man den Nerven ein etwas abweichendes osmotisches Verhalten vindicirte, dass man annähme, ihre Permeabilität sei eine andere, als die der Gefässe, der Blutkörperchen und der sonstigen Zellen, auf die sich das Studium der Osmose bisher beschränkt hat. Ebenso gut könnte man aber auch annehmen, dass den Substanzen neben ihren osmotischen Eigenschaften noch eine specifische Reizwirkung auf die Nerven zukomme. Was nach unseren allgemeinen Kenntnissen von der Nervenerregbarkeit das Wahrscheinlichere sein mag, das zu erörtern, scheint mir jedoch über die mir gesteckte Aufgabe hinauszugehen.

Zum Schlusse möchte ich mir erlauben, Herrn Privatdocenten Dr. O. Cohnheim in Heidelberg, sowie Herrn Prof. J. Munk in Berlin für die vielfache liebenswürdige Unterstützung, die sie mir durch ihren fachmännischen Rath in den für mich als Ophthalmologen anfangs ferner liegenden physiologischen Fragen haben zu Theil werden lassen, meinen ergebensten Dank zu sagen.

Literatur.

1) Asher, Ein Beitrag zur Resorption durch die Blutgefässe. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXIX.
2) Derselbe, gemeinsam mit Barbèra, Gies und Busch, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. 1.—4. Mittheil. Ebenda. Bd. XXXVI, XXXVII, XL.
3) Lazarus-Barlow, Observations on the initial rates of osmosis of certain substances in water and in fluids containing albumen. Journ. of Physiol. 19.
4) Derselbe, Contribution to the study of lymph-formation with especial reference to the parts played by osmosis and filtration. Ebenda.

5) v. Brasol, Wie entledigt sich das Blut von einem Ueberschuss von Traubenzucker? Archiv f. Anatom. u. Physiol. 1884.
6) Cohnheim, O., Ueber Dünndarmresorption. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVI.
7) Derselbe, Ueb. Resorption in Dünndarm u. Bauchhöhle. Ebenda. Bd. XXXVII.
8) Derselbe, Versuche am isolirten überlebenden Darm. Ebenda. Bd. XXXVIII.
9) Derselbe, Ueber Dünndarmresorption. 4. Mittheil. Ebenda. Bd. XXXIX.
10) Cohnstein, Zur Lehre von der Transsudation. Virchow's Archiv. 135.
11) Derselbe, Ueber die Einwirkung intravenöser Kochsalzinfusionen auf die Zusammensetzung von Blut und Lymphe. Pflüger's Archiv. 59.
12) Derselbe, Ueber Resorption aus der Peritonealhöhle. Centralbl. f. Phys. 1895.
13) Derselbe, Oedem und Hydrops. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der Pathologie. III. 1896.
14) Ellinger, Die Bildung der Lymphe. Ergebn. d. Physiol. Jahrg. 1.
15) Friedenthal, Ueber die bei der Resorption der Nahrung in Betracht kommenden Kräfte. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1900.
16) Derselbe, Bedürfen Stoffe, um resorbirbar zu werden, der Ueberführung in wasserlösliche Form? Ebenda. 1901.
17) Hamburger, Ueber die Regelung der Blutbestandtheile bei experimenteller hydrämischer Plethora, Hydrämie und Anhydrämie. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXVII.
18) Derselbe, Ueber die Regelung der osmotischen Spannkraft von Flüssigkeiten in Bauch- und Pericardialhöhle. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1895.
19) Derselbe, Ueber den Einfluss des intraabdominalen Druckes auf die Resorption in der Bauchhöhle. Ebenda. 1896.
20) Derselbe, Ein Apparat, welcher gestattet, die Gesetze von Filtration und Osmose strömender Flüssigkeiten bei homogenen Membranen zu studiren. Ebenda.
21) Derselbe, Ueber Resorption aus der Peritonealhöhle. Centralbl. f. Phys. 1895.
22) Derselbe, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902. (Daselbst Verzeichniss der Einzelpublicationen desselben Autors über die Permeabilität der rothen Blutkörperchen.)
23) Hedin, Ueber Permeabilität der rothen Blutkörperchen. Pflüger's Arch. 68.
24) Derselbe, Ueber den Einfluss einer thierischen Membran auf die Diffusion verschiedener Körper. Ebenda. 78.
25) Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Ebenda. 49.
26) Derselbe, Bemerkungen und Versuche betreffs der Resorption in der Bauchhöhle. Ebenda. 62.
27) Höber, Ueber Resorption im Dünndarm. 1. u. 2. Mittheil. Ebenda. 62 u. 74.
28) Derselbe, Ueber Concentrationsänderungen bei der Diffusion zweier gelöster Stoffe gegen einander. Ebenda. 74.
29) Klapp, Ueber Bauchfellresorption. Mittheil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. X.
30) Derselbe, Ueber parenchymatöse Resorption. Dieses Archiv. Bd. 47.
31) Klikowicz, Die Regelung der Salzmengen im Blute. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1886.
32) Köppe, Der osmotische Druck als Ursache des Stoffaustausches zwischen rothen Blutkörperchen und Salzlösungen. Pflüger's Archiv. 67.
33) Derselbe, Physikalische Chemie in der Medicin. Wien 1900.

34) Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.
35) Löb, Physiol. Untersuchungen über Ionenwirkungen. Pflüger's Archiv. 69.
36) Magnus, Die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Dieses Archiv. Bd. XLII.
37) Derselbe, Ueber die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese. Ebenda. Bd. XLIV.
38) Munk, I. Zur Kenntniss der interstitiellen Resorption wasserlöslicher Substanzen. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1895.
39) Derselbe, Resorption. Ergebn. d. Physiol. Jahrg. 1.
40) Orlow, Einige Versuche über die Resorption in der Bauchhöhle. Pflüger's Archiv. 59.
41) Overton, Ueber die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Thierzellen. Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. zu Zürich. Jahrg. 40.
42) Derselbe, Ueber die osmotischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toxikologie. Ebenda. Jahrg. 41. Festschr.
43) Derselbe, Ueber die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle, ihre vermuthlichen Ursachen und ihre Bedeutung für die Physiologie. Ebenda. Jahrg. 44.
44) Derselbe, Studien über die Narkose. Jena 1901.
45) Roth, Ueber die Permeabilität der Capillarwand und deren Bedeutung für den Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1899.
46) Runeberg, Ueber die Filtration von Eiweisslösungen durch thierische Membranen. Archiv der Heilkunde. Bd. XVIII.
47) Starling, On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. Journ. of Physiol. Bd. XIX.
48) Derselbe und Tubby, On absorption from and secretion into the serous Cavities. Ebenda. Bd. XVI.
49) Derselbe und Bayliss, Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressures. Ebenda.
50) Derselbe, The influence of the mechanical Factors on lymph-production. Ebenda.

XXV.

Notiz über das Acocantherin.

Von
Edwin S. Faust, Privatdocent.

Nach erfolgter Publication meiner Arbeit[1]) „Ueber das Acocantherin“ wurde mir eine von Fraser und Tillie in den „Archives internationales de Pharmacodynamie“ Band V, Heft 5 und 6, S. 349—423, veröffentlichte Arbeit bekannt, in welcher die genannten Autoren im Jahre 1899 ein von ihnen aus der aus Ostafrika stammenden Acocanthera Schimperi dargestelltes glykosidisches Herzgift mit dem Namen „Acocantherin“ belegt haben. Ich habe diese Arbeit zur Zeit bedauerlicher Weise übersehen.

Fraser und Tillie konnten aus dem Holz der Acocanthera Schimperi, sowie aus dem von den Eingeborenen aus diesem Holze bereiteten rohen Pfeilgift ein krystallinisches Glykosid isoliren, dessen Zusammensetzung durch die Elementarformel $C_{30}H_{48}O_{13}$ ausgedrückt wird. Die botanische Beschreibung der Pflanze und die pharmakologischen Wirkungen des Glykosids sind in dieser Arbeit äusserst detaillirt wiedergegeben.

Die Kenntnissnahme der Arbeit von Fraser und Tillie veranlasste mich, weitere Versuche zur Gewinnung eines wirksamen krystallinischen Körpers aus dem noch in meinem Besitze befindlichen Reste (etwa 0,15 g) des von mir beschriebenen amorphen Acocantherins zu unternehmen.

Nach wiederholtem Lösen des amorphen Acocantherins in Alkohol und Ausfällen desselben durch Zusatz von Aether, durch Lösen der zuletzt erhaltenen amorphen Fällung in Wasser und Behandeln der immer noch schwach gelblich gefärbten, wässerigen Lösung mit Thierkohle, erhielt ich nach dem Abfiltriren der Thierkohle ein farbloses Filtrat, aus welchem sich beim langsamen Verdampfen des Wassers bei Zimmertemperatur farblose, nadelförmige, zu Rosetten ver-

---

1) Ueber das Acocantherin. Dieses Archiv. Bd. XLVIII. S. 272. 1902.

einigte Kryställchen, die nur unter dem Mikroskop erkennbar waren, ausschieden. Die Menge der von mir auf diese Weise erhaltenen Krystalle betrug 0,024 g, so dass eine Elementaranalyse derselben nicht ausgeführt werden konnte, doch spricht die Krystallform und die Wirksamkeit für die Identität mit den von Fraser und Tillie beschriebenen Krystallen. Eine wässerige Lösung dieser Krystalle zeigte am Froschherzen die für das Acocantherin charakteristische, bereits von Fraser und Tillie, sowie von mir beschriebene Wirkung.

Nach dem Entfernen der oben beschriebenen Krystalle von Acocantherin aus der wässerigen Flüssigkeit durch Filtration, schieden sich beim Einengen der Mutterlauge keine weiteren Krystalle aus. Beim Eindampfen zur Trockne hinterblieb eine amorphe, leicht gelb gefärbte, gummiartige Masse, welche nach monatelangem Stehen im Exsiccator über Schwefelsäure und öfterem Reiben mit einem spitzen Glasstab keine Spur von Krystallisation erkennen liess. Jedoch zeigte eine wässerige Lösung der Substanz am Froschherzen vollkommen die Wirkung des Acocantherins. Demnach scheinen in der Acocanthera abyssinica (Schimperi) zwei glykosidische Herzgifte vorzukommen, nämlich das von Fraser und Tillie zuerst isolirte, in Nadeln krystallisirende Acocantherin und ein armophes oder nur sehr schwer krystallisirbares Glykosid, welches ich aus dem Shashi-Pfeilgift gewonnen habe und für welches ich, da sich dasselbe von Fraser und Tillie's krystallinischem Acocantherin in mehrfacher Hinsicht unterscheidet, jetzt den Namen „Acocanthin“ vorschlage. In der oben citirten Arbeit von Fraser und Tillie findet sich die Angabe (l. c. S. 374), dass die genannten Autoren aus verschiedenen Proben des Acocantheraholzes manchmal ein amorphes, manchmal ein krystallinisches Glykosid erhalten haben. Die amorphen Producte wurden von denselben nicht näher untersucht. Es wurde nur festgestellt, dass die amorphen Präparate, ebenso wie die krystallinischen, dieselbe digitalinartige Wirkung in annähernd demselben Grade zeigten.

Der von mir aus dem Shashi-Pfeilgift isolirte, amorphe Körper, der nunmehr „Acocanthin“ heissen mag, unterscheidet sich von dem von Fraser und Tillie dargestellten Acocantherin durch seine elementare Zusammensetzung, seinen Schmelzpunkt, seine amorphe Beschaffenheit, seine optische Inactivität, sowie durch den negativen Ausfall der für das krystallinische Acocantherin von Fraser und Tillie angegebenen Farbenreactionen und schliesslich durch quantitative Wirkungsunterschiede.

Es fragte sich noch, ob das von Fraser und Tillie untersuchte krystallinische Acocantherin und das von mir aus dem Shashi-Pfeilgift isolirte Acocanthin derselben Pflanze entstammten, d. h. ob Acocanthera Schimperi und Acocanthera abyssinica identisch seien. Auf eine diesbezügliche Anfrage bei der Direction des Königl. Botanischen Gartens und Museums zu Berlin erhielt ich von Herrn Prof. Dr. K. Schumann die Antwort, dass die Namen Strychnos abyssinica Hochst., Carissa mepte Hochst., Carissa Schimperi, Acocanthera Schimperi und Acocanthera abyssinica sämmtlich dieselbe Pflanze bezeichnen [1]). Es bedienen sich demnach die Eingeborenen weit von einander gelegener Districte Ostafrikas derselben Pflanze zur Herstellung ihrer Pfeilgifte. Die Art der Verpackung und Aufbewahrung der fertigen Pfeilgifte ist aber bei verschiedenen Völkern oder Stämmen eine sehr verschiedene und bietet keinen Anhaltspunkt für die Beurtheilung ihrer Provenienz, wie aus der Abbildung bei Fraser und Tillie (Tafel II, Fig. G) und aus der von mir in meiner Abhandlung [2]) wiedergegebenen Beschreibung des Shashi-Pfeilgiftes von Hildebrand hervorgeht.

1) Vgl. Fraser und Tillie, loc. cit. p. 361.
2) Loc. cit. p. 273.

XXVI.

Aus der medicinischen Klinik in Tübingen.

Zur Kenntniss der Albumosen im Sputum Tuberculöser.

Von

Dr. Oscar Simon, Arzt in Karlsbad.

Die ersten Angaben über das Vorkommen der Albumosen im eitrigen Sputum finden wie bei H. Kossel[1]); allerdings spricht dieser Autor von Peptonen. Nach der Darstellung — Kossel arbeitete mit Hofmeister's Eisenacetat-Methode — kann man dem beschriebenen Producte nur den Charakter von Deuteroalbumosen, dem Pepton der älteren Autoren, zuerkennen. Stadelmann[2]) widersprach den Angaben Kossel's, der unter Friedrich Müller's Leitung gearbeitet hatte. Pepton wäre niemals im Sputum anzutreffen; doch verstand Stadelmann unter „Pepton“ den Kühne-schen Körper. Seit dieser Zeit haben unsere Kenntnisse von der chemischen und biologischen Bedeutung hydrirter Eiweissstoffe wesentliche Ergänzungen erfahren.

Zahlreiche Arbeiten aus dem Hofmeister'schen Laboratorium brachten Peptone und Albumosen in ein neues System, und lieferten neue Aufschlüsse über die Beziehungen dieser Körper zu ihren Muttersubstanzen. Krehl und Matthes[3]) und ihr Schüler Schultes[4]) fanden bei den verschiedensten, mit Fieberbewegungen einhergehenden Erkrankungen hydrirte Eiweissstoffe im Harn und konnten weiterhin zeigen, dass nach subcutaner Injection der aus diesen Harnen dargestellten Albumosen bei Thieren Fieber auftritt. Es lag nach diesen Untersuchungen nahe, zwischen Albumosurie und Fieber einen innigen Zusammenhang, selbst einen Causalnexus zu statuiren. Ein besonderes Relief erhielten diese Forschungen durch Kühnes[5])

1) Zeitschrift der klin. Medicin. Bd. XIII.

2) Ebenda. Bd. XVI.

3) Dieses Archiv. Bd. XXXVIII.

4) Inaug.-Dissert. Jena 1895.

5) Zeitschr. f. Biologie. N. F. Bd. XI.

chemische Classification des Koch'schen Tuberculins, durch welche dasselbe im Wesentlichen als ein Gemenge verschiedener Albumosen erkannt worden war.

Matthes[2]) gelang es fernerhin, durch Injection eines Bruchtheiles einer Quantität von Verdauungsalbumosen, welche bei gesunden Thieren eben hinreichte, eine unbedeutende Temperatursteigerung hervorzurufen, an tuberculös inficirten Thieren intensive Fieberbewegung, also echte Tuberculinreaction zu erzeugen. Es gelang ihm dies um so leichter, je mehr die injicirten Körper den Charakter von Deuteroalbumosen hatten, ähnlich wie es Kühne an den Einzelfractionen des Koch'schen Tuberculins gezeigt hatte.

Aus dem Tuberculin hatte Kühne fernerhin eine Albumose dargestellt, welche die Eigenschaft hatte, auf Zusatz von Essigsäure auszufallen und sich durch fractionirte Alkoholfällung in zwei Substanzen zerlegen liess. Er nannte diesen Körper „Acroalbumose“ Er fand ihn bereits in manchen Proben des „Wittepeptons“, doch war er geneigt, anzunehmen, dass unter dem Einflusse des Wachsthums der Tuberkelbacillen die Menge dieses eigenartigen Körpers wesentlich erhöht werde.

In jüngster Zeit haben F. Umber[2]) und Staehelin[3]) einen in Exsudatflüssigkeiten vorkommenden Eiweisskörper beschrieben, der die gleichen Eigenschaften wie die von Kühne beschriebene Acroalbumose aufweist. Der von den genannten Autoren beschriebene Körper wird durch Hitze selbst bei schwachsaurer Reaction nicht coagulirt, hat also entschiedenen Albumosecharakter. Er fällt auf Zusatz von Essigsäure aus und wird aus seinen Lösungen durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat niedergeschlagen. Er ist phosphorfrei; auch der im Wittepepton in wechselnder Menge vorkommende, durch Essigsäure fällbare, durch Hitze uncoagulable, phosphorfreie Eiweisskörper fällt gemeinsam mit den primären Albumosen auf Halbsättigung mit schwefelsaurem Ammoniak aus, wie E. P. Pick[4]) mittheilte, und ich mich selbst in früheren Versuchen überzeugen konnte. Ich halte es nach dem Gesagten für kaum gewagt, den Umber-Staehelin'schen Körper mit Kühne's Acroalbumose zu identificiren.

Gegenstand folgender Untersuchungen war es, für's Erste diesen Körper im tuberculösen Sputum zu suchen. Vorweg sei genommen,

1) Archiv f. klin. Medicin. Bd. LIX.
2) Münchner med. Wochenschr. Nr. 27. 1902.
3) Ebenda. Nr. 34.
4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXVIII.

dass mir dies nicht gelang. Weder mit Fällung durch Alkohol und nachfolgender wässeriger Extraction, noch im alkoholischen Filtrate gelang es mir, Acroalbumose nachzuweisen. Ebenso führten alle Untersuchungen, die darauf gerichtet waren, Nucleohiston oder freie Histone im eitrigen Sputum und im Abscesseiter aufzufinden, zu einem negativen Resultate. Man muss annehmen, dass sich die Leukocyten des Eiters chemisch anders verhalten, als die der Thymus. Ich suchte nun aus reichlich gesammeltem eitrigem (tuberculösem) Sputum, die Albumosen rein darzustellen, und ging dabei in folgender Weise vor:

Sputum wird mit dem vierfachen Volumen Wasser auf dem Wasserbade eine halbe Stunde digerirt; die vorher festgeballten Massen vertheilen sich alsbald; eine Beobachtung, die auch von Kossel (l. c.) hervorgehoben, und auf Zerlegung des Mucin bezogen wird. Nunmehr wird mit Essigsäure schwach sauer gemacht und vorsichtig aufgekocht, der entstandene Niederschlag absitzen gelassen; decantirt und centrifugirt bis eine leicht getrübte Lösung resultirt. Dieselbe wird nach vorangegangener vorsichtiger Neutralisation durch Eindampfen auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen gebracht, nunmehr mit dem 5 fachen Volum 96 Proc. Alkohol versetzt und filtrirt. Das alkoholische Filtrat giebt intensivste Biuretreaction von rother Farbe. Der Niederschlag wird wiederholt mit heissem Alkohol und Aether ausgezogen, schliesslich 48 Stunden mit Aether-Alkohol im Brutofen stehen gelassen. Die Flüssigkeit wird nunmehr abgegossen, der Rückstand getrocknet, zerrieben; es resultirte ein feines, gleichmässig erscheinendes, hellgelb gefärbtes Pulver, die wässerige Lösung reagirte neutral, ist frei von coagulablem Eiweiss. Bei Halbsättigung mit Ammonsulfat fällt der grösste Theil aus in Form eines honiggelben Kuchens. Aber auch nach vollständiger Sättigung mit schwefelsaurem Ammon giebt das Filtrat noch intensivste Biuretreaction mit zwiebelrother Farbe, demnach ist also im eitrigen Sputum, entgegen den oben erwähnten Angaben Stadelmann's, doch Pepton im Sinne Kühne's vorhanden, oder noch weiter liegende Abbauproducte des Eiweisses, welche zwar keinen Eiweisscharakter mehr haben, aber doch die Biuretreaction geben (E. Fischer).

Dass Stadelmann zu anderen Resultaten gelangte als ich, mag sich vielleicht daraus erklären, dass man sehr grosse Quantitäten verarbeitete. Schliesslich hat mein Befund nichts Befremdliches an sich, da Matthes[1]) aus tuberculös erkrankten Drüsen Kühne's Pepton darstellte. — Alle, aus dem Sputum gefundenen, mit schwefelsaurem Ammoniak erhaltenen Fractionen enthielten abspaltbaren Schwefel.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 23.

Bleiacetat erzeugte in den wässerigen Lösungen dichte Niederschläge, Ferrocyankalium und Essigsäure, $CuSO_4$-Fällungen; Millon'sche Reaction, Molisch- und Xanthoprecteinreaction fielen intensiv positiv aus. Es wäre noch nöthig, zu erwähnen, dass an der Genese der in erstaunlich grossen Mengen erhaltenen Albumosen drei Factoren betheiligt sein können. 1. Mikroorganismen, 2. autolytische Vorgänge und 3. die Art der Darstellung. Quantitativ kann der dritte Punkt in Anbetracht der grossen erhaltenen Mengen kaum eine Rolle spielen.

Dagegen dürfte ein grosser Theil der erhaltenen Producte auf die Autolyse zurückzuführen sein. Denn aus den Untersuchungen, die F. Müller und ich über die Lösungsvorgänge bei der croupösen Pneumonie[2]) anstellten, ging hervor, dass bei der aseptischen Autolyse pneumonischen Lungengewebes reichlich Albumosen auftreten. Die Bildung dieser Substanzen konnte bei dem Ausschluss der Bakterien nur auf die in den Leukocyten enthaltenen proteolytischen Fermente bezogen werden. Allerdings scheint die Autolyse verschiedener Organe nicht allenthalben dieselben Producte zu liefern. Um nämlich die aus dem Sputum dargestellten Albumosen mit den durch Autolyse der Organe entstandenen zu vergleichen, setzte ich Stücke von Leber, Milz und Thymus unter Zusatz von Toluol der Bruttemperatur aus. Es kam aber weder in den ersten Tagen noch nach vielen Wochen zum Auftreten auch nur mässiger Albumosenquantitäten. Bei der Autolyse dieser Organe scheint es eben gleich zur Bildung der Verdauungsendproducte Leucin und Tyrosin zu kommen, andererseits, wie ich bereits ausgeführt (l. c.), den proteolytischen Fermenten hemmende Vorgänge oder reversible Fermente entgegenzuwirken. Für die Leber hat jüngst auch Jacobi[3]) den Nachweis erbracht, dass bei der Autolyse derselben Albumosen nur in minimalen Mengen entstehen. —

Mit den auf oben geschilderte Weise aus dem Sputum dargestellten Albumosen wurden nun folgende Versuche angestellt:

I. Reihe.

I. Meerschweinchen, 380 g, zeigt am 5. Januar folgende Temperaturen:

9 h.	38,7
11 h.	37,5
5 h.	38,5
6 h.	38.

1) Archiv der klin. Med. Bd. LXX.

2) Hofmeister's Beiträge.

Dasselbe erhält am 6. Januar um 8 h. 0,2 g Albumose;

8 h. 38
8 h. 30 m. 38
9 h. 38,3
11 h. 37,9
1 h. 38
6 h. 38,4.

II. Meerschweinchen, 350 g.

7. Januar 8 h. 38,1
11 h. 38,4
1 h. 38,7
4 h. 38,2

8. Januar 0,3 g Albumose

9 h. 38,2
38,6
10 h. 38,6
11 h. 38,8
1 h. 38,1
4 h. 38,7
6 h. 38,1.

III. Meerschweinchen, 325 g.

7. Januar 8 h. 38,5
10 h. 38,1
1 h. 38,3
6 h. 38.

8. Januar 0,4 g Albumose subcutan injicirt.

8 h. 38,3
9 h. 38,5
10 h. 38,9
11 h. 39,1
12 h. 38,8
9 h. 38,4.

IV. Meerschweinchen, 305 g.

10. Januar. Tagestemperaturen:

8 h. 38,7
11 h. 38,3
3 h. 38,7
6 h. 38.

Erhält am 11. Januar 0,5 g Albumose subcutan.

8 h. 38,3
9 h. 38,9
10 h. 39,6
11 h. 39,7
12 h. 39
3 h. 38,7
6 h. 38,2.

V. Meerschweinchen, 275 g.

10. Januar 8 h. 38,1
11 h. 38,7
1 h. 38,5
6 h. 38,4.

11. Januar. Erhält 0,7 g im Zeitraum von einer halben Stunde in

2 Theilen eingespritzt, da das Flüssigkeitsvolumen, das nöthig war, so viel Albumose zu lösen, zu gross war.

8 h.	38,1
8 h. 30 m.	38,8
10 h.	39,5
11 h.	39,1
12 h.	38,7
1 h.	37.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei gesunden Meerschweinchen nach Injection von 0,5 g der aus tuberculösem Sputum dargestellten Albumosen eine ganz vorübergehende Temperatursteigerung ohne weitere Folgen für das Leben der Thiere auftritt; in allen Fällen war Albumose im Harn leicht nachweisbar.

II. Reihe.

Am 21. Januar werden 6 Meerschweinchen mit Tuberculose (Cultur) subcutan inficirt.

I. 6. Februar. Tuberculös inficirtes Meerschweinchen von 300 g.

38,7
38,5
38,3
38
38.

Am 7. Februar 8 h. **0,1** g Albumose unter die Haut.

8 h.	38,5
9 h.	39,3
10 h.	39,7
11 h.	**41**
12 h.	40,4
1 h.	38,5
3 h.	38
6 h.	38,4.

II. Tuberculöses Meerschweinchen 360 g.

8. Februar		9. Februar	
	38,1	8 h.	0,05 g Albumose.
	38,5	9 h.	38,4
	38,8	10 h.	39,2
	37,9	11 h.	**40,5**
		12 h.	**40,8**
		4 h.	39,3
		6 h.	38
		8 h.	38.

III. Tuberculöses Meerschweinchen 340 g.

9. Februar	10. Februar 0,02 g Albumose
38,5	
38,3	38,5
38,6	39,8
38,7	39,9
	39,3
	38,7
	37,3.

IV. Tuberculöses Meerschweinchen 280 g.

10. Februar 8 h.	38,3.	11. Februar 0,01 g Albumose.
11 h.	38,4	38,3
3 h.	37,9	39,1
6 h.	38,7	40
		41,2
		37
		38,3.

Die Thiere hatten alle nach der Infection an Körpergewicht abgenommen; 2 waren bereits in der 1. Woche nach der Infection eingegangen. Nach der Albumosen-Injection waren die Thiere munter und zeigten am folgenden Tage wieder normale Temperaturverhältnisse. Meerschweinchen II und IV starben 1 Tag nach der Injection; sie zeigten ausgebreitete Tuberculose der Leber, des Peritoneums, und an der Injectionsstelle: blutig-seröses Exsudat, Hyperämieen Hämorrhagie des Peritoneums.

Meerschweinchen I erhält am 12. Februar 0,3 g.
Temperatur 38,5
38,4 das Thier ist durch die erste Injection offenbar
38,3 immun geworden;
37
37,4.

Meerschweinchen II 0,5 g Albumose.
38,7
37
35 stirbt nach 2 Stunden nach der Injection; Section: Tuberculose ohne Reaction.

Fassen wir die aus den angeführten Versuchen sich ergebenden Resultate zusammen, so kommen wir zu dem Schlusse, dass nach Injection von einem halben Gramm von aus tuberculösem Sputum dargestellten Albumosen bei gesunden Meerschweinchen eine Temperatursteigerung bis 39,6° C. auftritt. Bei mit Tuberculose inficirten Meerschweinchen tritt nach Injection von 1 cg Fieber bis 41,2 auf, bei einer Injection von 0,5 g erfolgt der Tod des Thieres, die Section zeigt allenthalben die charakteristischen Eigenschaften der durch Tuberculin hervorgerufenen hyperämischen Processe. Da kein tuberculöses Thier mir weiter zur Verfügung stand, wurde diese Injection bei einem durch frühere Injection bereits weniger empfindlich gewordenen Thiere vorgenommen: die tödtliche Dosis für ein tuberculöses Thier dürfte wesentlich niedriger liegen. Es bleibt allerdings noch die Frage offen, ob es ausschliesslich die Albumosen waren, welche Fieber und Tod hervorriefen, und nicht vielmehr

andere, den Albumosen anhaftende Stoffe, die Vergiftungserscheinungen erzeugten. Immerhin dürften diese gemachten Beobachtungen für die Genese des tuberculösen Fiebers mit herangezogen werden. Sind im Sputum pyrogene Substanzen enthalten, so müssen dieselben bei den häufigen Continuitätstrennungen, welche durch die Hustenstösse der Phthysiker an der Schleimhaut entstehen, durch Resorption dieselbe Wirkung hervorrufen, wie nach subcutaner Injection, da wir gesehen haben, auf welche minimale Mengen dieser Substanzen speciell der tuberculöse Organismus reagirt.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Krehl für die liebenswürdige Förderung und reiche Anregung bei diesen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

XXVII.

Aus der medicinischen Klinik in Tübingen.

Ueber das Vorkommen von Glykoalbumosen in der Leber.

Von

Dr. Oscar Simon, Arzt in Karlsbad.

Die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss steht gegenwärtig in lebhafter Discusion. Da erst jüngst ein erschöpfendes Referat[1]) des Gegenstandes gegeben wurde, sei es mir gestattet, an dieser Stelle auf die Darstellung des Werdeganges derartiger Untersuchungen zu verzichten. In Folgendem sei nur kurz über einen Befund berichtet, den ich gelegentlich von Versuchen, die in anderer Richtung angelegt waren, zu machen Gelegenheit hatte.

Der Gang derselben war folgender: Ein Kilo fein zerhackter Schweinsleber wird eine halbe Stunde mit 2 l Wasser auf's Wasserbad gesetzt, colirt, das Filtrat mit dem zweifachen Volumen Alkohol versetzt, von dem entstandenen Niederschlage abfiltrirt, das alkoholische Filtrat mit dem gleichen Volumen (96 Proc.) Alkohol versetzt. Es entstand ein dichter Niederschlag. Derselbe wurde in Wasser gelöst, beginnt bei Zusatz des vierfachen Volumen Alkohol auszufallen. Die wässerige Lösung der Alkoholfällung ist hellgelb gefärbt, bleibt beim Kochen vollständig klar, auch bei essigsaurer Reaction. Giebt intensive Biuretreaction. Also ein durch Hitze uncoaguabler Eiweisskörper, der die Eigenschaft hatte, in 40 proc. Alkohol löslich zu sein, demnach Albumosencharakter hatte.

Das Auftreten von Albumosen in Organen hat nach den jüngsten Untersuchungen von Zametti) und Langstein[2]), die Albumosen im Blute fanden, nichts Befremdliches. Das Eigenthümliche unseres Körpers lag darin, dass derselbe bei alk. Kupferlösung kräftig reducirte. Drechsel hatte zuerst auf die Reductionsfähigkeit mancher Albumosen hingewiesen. Der überaus reiche Ausfall der Reaction nach Molisch liess auf einen Eiweisskörper, mit überaus reicher Kohlehydratgruppe denken, wie sie ähnlich E. P. Pick[3]) als

---

1) Langstein in Spiron-Astus, Ergebnisse der Physiologie.

2) Hofmeister's Beiträge. 1903.

3) Ebenda. III. Bd.

Glykoalbumose aus dem Wittepepton dargestellt und beschrieben hat. Es ist diesem Forscher ferner gelungen, aus seinen Körpern nach erfolgter Spaltung mit Salzsäure typische Osazonkrystalle darzustellen. Ich nahm die Versuche an mehreren Kilo Schweineleber wieder auf. Mehrere Kilo Schweineleber wurden mit heissem Wasser übergossen und unter Umrühren mehrere Stunden stehen gelassen. Die Flüssigkeit colirt und centrifugirt. Hierauf wurde die Flüssigkeit mit doppelten Volumen 96 proc. Alkohol versetzt. Es entstand ein dichter Niederschlag von Glykogen und Proteinsubstanzen. Das alkoholische Filtrat wurde, wie oben beschrieben, mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt, der entstandene Niederschlag wiederholt in dünnem, heissem Alkohol gelöst, und durch Zusatz von starkem Alkohol wieder gefällt und so lange fortgesetzt, als die über dem Niederschlag befindliche, nunmehr 80 proc. alkoholische Flüssigkeit nicht mehr reducirte. Nunmehr wurde der Niederschlag vielfach mit heissem Aether ausgezogen. Auf diese Weise wurde der Körper von Traubenzucker und Jecorin befreit. Die wässerige Lösung des Körpers reagirte neutral. Kupferlösung, Bleiacetat erzeugten dichte Niederschläge, ohne den Körper vollständig niederzuschlagen. Bei der concentrirten Lösung lag die untere Grenze der Ammonsulfatfällung bei 1·6, obere Grenze bei vollständiger Sättigung. Der Körper reducirte kräftig alkalische Kupferlösung. Nach Kochen mit verdünnter Salzsäure, sowie concentrirter und verdünnter Essigsäure, fiel die Phenylhydracinprobe negativ aus. Nach Spaltung mit 10 proc. HCl, sowie 10 proc. Schwefelsäure, erhielt ich mit Phenylydracin schöne, reichliche Osazonkrystalle, die um 190° schmolzen. Der abgespaltene Complex gährte intensiv mit Hefe. Orcinprobe negativ. Die wässerige Lösung des ursprünglichen Körpers gab natürlich keine Osazone. Auch nach Spaltung mit concentrirter und verdünnter Kalilauge gelang es nicht nach vorausgegangener Neutralisation Osazonkrystalle zur Darstellung zu bringen. Dagegen erzeugte Alkohol nach Kochen mit concentrirter Lauge einen feinflockigen weissen Niederschlag, der in Wasser gelöst, nicht reducirte, nach folgendem Kochen mit verdünnter Säure schöne Osazone lieferte und stark reducirte. Nachdem wir diesen Körper aus der frischen Leber ohne zu kochen in 2 Versuchen erhielten, handelt es sich offenbar um einen vorgebildeten Bestandtheil der Leber. Es wäre verfrüht, aus diesem Befunde sich in Vermuthungen zu ergehen, in welchen Beziehungen dieser Körper zur physiologischen Zuckerbildung in der Leber steht, ebenso schien es mir gewagt, ihn mit dem von

Seegen beschriebenen direct reducirenden Kohlehydrat in Beziehung zu setzen. Andererseits scheint mir dieser Befund ein Licht zu bringen in die von Pflüger aufgeworfenen Fragen der quantitativen Glykogenbestimmungen. Pflüger fand aus der Leber nach Kochen mit 30 proc. Lauge viel mehr Glykogen, berechnet nach Allihn, als die früheren Autoren, und führt seinen Befund zum Theil auf die Unzerstörbarkeit des Glykogens in concentrirter Lauge zurück, während die älteren Autoren mit 2 proc. Lauge arbeiteten, bei welchen das Glykogen eine theilweise Zersetzung erfährt. Nach dem oben Angeführten bestimmt Pflüger keineswegs nur das präformirte Glycogen, sondern spaltet aus den Eiweisskörpern der Leber Kohlehydrat ab, der durch Alkohol fällbar ist, und sich bei der consecutiven Spaltung durch Säure alkalischer Kupferlösung gegenüber wie Traubenzucker verhält und dadurch Glykogen vortäuscht. Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Krehl und Herrn Privatdocent Dr. Lüthje für das lebhafte Interesse sowie die Unterstützung, die sie meinen Untersuchungen angedeihen liessen, meinen herzlichsten Dank zu sagen.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Tafel I.

Korentschewsky.

Verlag von F.C.W.Vogel in Leipzig.